UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1973 N°

52

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre LE SOURD

Né le 5 Novembre 1945 à Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription Sanitaire de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ÉQUILIBRATION ET SURVEILLANCE DU DIABÉTIQUE EN PRATIQUE MÉDICALE COURANTE

Président de Thèse : Monsieur M. PERRAULT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1973

UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre LE SOURD

Né le 5 Novembre 1945 à Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription Sanitaire de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ÉQUILIBRATION ET SURVEILLANCE DU DIABÉTIQUE EN PRATIQUE MÉDICALE COURANTE

Président de Thèse : Monsieur M. PERRAULT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie	MM.	HUGELIN A.	Physiologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie		LAPLANE R.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine		Le LORIER G.	Obstétrique
	CAROLI J.	Médecine		LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
	CATINAT J.	Cardiologie			
	CERBONNET G.	Chirurgie			
	CHALUT J.	Radiologie		LOYGUE J.	Chirurgie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie		MAROIS M.	Histologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile		MERGER R.	Obstétrique
				MILHAUD G.	Biophysique
	CONTAMIN Fr.	Neurologie		NICK J.	Neurologie
	CONTE M.	Médecine		ORCEL L.	Anatomie pathologique
	DAGUET L.	Bactériologie			
	DEBRAY J.	Médecine		PERRAULT M.	Médecine
	DRY J.	Médecine		POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	FLABEAU F.	Chirurgie		POLONOVSKI J.	Biochimie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique		RICHET G.	Néphrologie
	GIRARD F.	Physiologie			
	GOSSET J.	Chirurgie			
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie			

Professeurs sans chaire

MM.	BRICOUT F.	Bactério-Virologie	MM.	LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie		PICARD J.	Biochimie
M.	DUHAMEL G.	Hématologie		ROUX Ch.	Embryologie
				PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	AKOUN G.	Médecine
Mme	ARON D.	Ophtalmo.
MM.	AMSTUTZ P.	Réanimation
	APOIL A.	Orth.Traum.
	ARDAILLOU R.	Physiologie
	ATTAL	Pédiatrie
	BAUX S.	Chirurgie
	BOURY G.	Chirurgie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.
	CLOAREC M.	Médecine
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtis.
	DELIGNE P.	Anesthésiologie
	DOYON D.	Radiologie
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique
	GAUTIER H.	Physiologie
	GRUNER M.	Chirurgie infantile
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie
	GUIRAUDON G.	Anatomie
	HERMAN D.	Médecine
	HUGUET Cl.	Chirurgie
MM.	HUGUIER M.	Chirurgie
	KRULIK M.	Med. Gle
	LASFARGUES G.	Pédiatrie
	LAUGIER A.	Radiologie
	LEVY V.G.	Médecine
	MALAFOSSE M.	Chirurgie
	MENSCH B.	Biophysique
	MERY J. Ph.	Néphrologie
Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
MM.	NAJMAN A.	Hématologie
	NICOLLE M.	Neurologie
	OPOLON J.	Médecine
	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
	PISSARRO B.	Méd.Préventive
	RAMPINI Cl.	Biochimie
	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	ROLAND J.	Anat. Pathol.
	SALAT J.	Obstétrique
	SALMON Ch.	Hématologie
	SANTARELLI J.	Obstétrique
	WARGON H.	Méd. Expérim.
	WEINMANN S.	Biochimie
	WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

	ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM.	DUNET	Endocrinologie
	BRUEZIERE	Chirurgie infantile		LOFFREDO	Obstétrique
				SALOMON	Rhumatologie
	CRISTOL	Cardiologie			

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique		MIGNOT	Neurologie
	Des LAURIERS	Neurologie		SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		VANNIER	Pneumologie

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM.	DUNET	Endocrinologie
	BRUEZIERE	Chirurgie infantile		LOFFREDO	Obstétrique
				SALOMON	Rhumatologie
	CRISTOL	Cardiologie			

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique		MIGNOT	Neurologie
	Des LAURIERS	Neurologie		SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		VANNIER	Pneumologie

A mon Père

le Docteur Maurice LE SOURD

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph

A mon Beau-Père

le Docteur Pierre FOURNIER

A tous les miens

A Monsieur le Professeur M. PERRAULT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur de
présider notre thèse

En témoignage de respect et de
reconnaissance

A mon Maître

le Professeur J. LOEPER

Avec ma reconnaissance pour les conseils
et la grande bienveillance qu'il m'a
témoignés depuis le début de mes études
médicales

A mon Maître

le Docteur ROMEO

Médecin de l'Hôpital de Montreuil

Que je remercie de son enseignement

En témoignage de respectueux attachement

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

M. le Professeur LEMAIRE

M. le Professeur HOUDARD

M. le Professeur NICK

M. le Professeur GOSSET

M. le Professeur CATINAT

M. le Professeur CHERIGIE

M. le Professeur POLONOVSKI

M. le Professeur PROUX

Internat de la Circonscription Sanitaire de Paris

M. le Docteur ROMEO

EQUILIBRATION ET SURVEILLANCE DU DIABETIQUE

EN PRATIQUE MEDICALE COURANTE

-:-

INTRODUCTION

Dans ce bref exposé nous essayerons de rappeler un certain nombre de règles qui doivent permettre au praticien d'éviter quelques erreurs parfois lourdes de conséquences.

Le diabète touchant environ 2% de la population, c'est-à-dire 800.000 personnes en France, il est indispensable de fixer l'importance respective des deux grandes variétés cliniques de diabète sucré :

- le diabète classique comparable à celui réalisé par la pancréatectomie représente 20% des cas ;
- le diabète par "contre-régulation" de la maturité, 80%.

En France, en raison d'une certaine indiscipline thérapeutique, les malades se répartissent de la façon suivante :

- 20% sont équilibrés par le régime seul,
- 40% sont équilibrés par le régime et hypoglycémiants oraux,
- 40% sont équilibrés par le régime et l'insuline.
  (Canivet et Roux).

Nous ne détaillerons que les modalités d'application en pratique médicale courante des trois éléments essentiels du traitement du diabète :

- le régime alimentaire,
- l'insuline,
- les hypoglycémiants oraux.

Dans un deuxième temps enfin, nous soulignerons les causalités de que l'on a pu appeler le diabète instable.

CHAPITRE I

FREQUENCE DU DIABETE

Le diabète est probablement connu, bien que sous d'autres appellations, depuis plusieurs centaines d'années .

Ainsi en témoigne le papyrus d'EBERS qui fait état des émissions relativement fréquentes de volumes importants d'urines.

L'origine du mot "diabète" provient, d'après ARETAEUS, de la comparaison par les Grecs du mécanisme de la maladie avec celui d'un siphon.

Au XVIIème siècle, WILLIS remarqua la saveur sucrée de l'urine dans le "pissing evil" et au début du siècle suivant, CULLEN ajouta au mot diabète le qualificatif "sucré", différenciant ainsi cette maladie des autres affections accompagnées d'un fort débit urinaire.

Au cours des XIXe et XXe siècles, de grands progrès furent réalisés en ce qui concerne la connaissance de cette affection.

Les noms de CLAUDE BERNARD, de MERING, de MINKOWSKY, de HOUSSAY et de BANTING et BEST restent particulièrement attachés à ces travaux physiopathogéniques.

C'est la découverte de l'insuline par ces deux derniers chercheurs qui a fourni, il y a seulement quarante ans, le premier traitement véritablement efficace du diabète.

Les traitements antérieurs, basés sur différents régimes, n'avaient en effet prise que sur les formes les plus bénignes.

Depuis la découverte de BANTING et BEST, l'insulinothérapie elle-même s'est grandement modifiée et améliorée.

Plus récemment, de nouvelles armes ont été ajoutées,à l'arsenal thérapeutique du médecin avec la mise au point d'agents hypoglycémiants actifs par voie orale, tels que la carbutamide, la chlorpropamide et d'autres médicaments.

Ainsi un changement spectaculaire s'est-il produit dans le pronostic du diabète. La grossesse, dont l'issue était habituellement désastreuse avant l'avènement de l'insuline, peut être maintenant rendue remarquablement inoffensive.

Les septicémies, qui autrefois tuaient de nombreux diabétiques, réagissent maintenant aux antibiotiques.

La chirurgie peut être entreprise avec à peine plus de risques que chez les non diabétiques. La durée de vie moyenne des diabétiques elle-même approche de plus en plus celle de la population générale.

OR LE DIABETE EST UNE MALADIE REPANDUE :

et si l'on excepte les 70 à 80% de ces cas qui sont qualifiés diabétiques mais sont liés plus à une conséquence de l'obésité du gros mangeur, il n'en persiste pas moins de 20 à 30% de diabètes vrais.

Ce diabète "maigre" nécessite, lui, un traitement hormonal actif, qu'il soit réalisé par une stimulation sulfamidée de la sécrétion pancréatique endogène ou bien par une insulinothérapie substitutive dans les formes les plus sévères, ce qui est pratiquement toujours le cas dans les diabètes infantiles.

Ce groupe de diabétiques "maigres" comprend donc en France 40 à 50.000 individus.

Parmi eux, les enfants de 0 à 15 ans comptent pour environ 4 à 5.000.

Ces chiffres se retrouvent dans des proportions identiques dans tous les pays ayant un mode de vie sensiblement comparable au nôtre, qu'il s'agisse en particulier des Etats-Unis, de l'Allemagne ou de l'Italie.

Sans vouloir trop alourdir les chiffres de cet exposé, il nous semble intéressant de reproduire, faute de statistiques françaises précises pour l'ensemble de la population, la fréquence relative des diabètes américains par tranche d'âge :

TABLEAU I

FREQUENCE DU DIABETE DANS LA POPULATION

(D'après Joslin & Coll.)

ANNEES	HOMMES	FEMMES	POURCENTAGES
0 à 14	1 : 2.500	1 : 2.500	0,038
15 à 24	1 : 1.700	1 : 1.700	0,059
25 à 34	1 : 1.100	1 : 900	0,100
35 à 44	1 : 500	1 : 300	0,261
45 à 54	1 : 225	1 : 125	0,656
55 à 64	1 : 100	1 : 50	1,425
65 et au-dessus	1 : 70	1 : 45	1,839
Tous âges	"	"	0,367

On constate donc un accroissement rapide de la fréquence du diabète avec l'âge, mais il faut bien souligner que le diabète qui survient après 40 ans a le plus souvent comme facteur déclenchant une pléthore manifeste.

Voici donc les faits concernant le diabète-maladie.

Si maintenant on parcourt les journaux médicaux, voire même la grande presse que le diabète inspire tout particulièrement, on en retire l'impression que le diabète est beaucoup plus fréquent et certains chiffres avancés récemment seraient même très inquiétants.

Des études plus récentes donnent à penser que la fréquen-

ce totale de cette maladie est nettement plus élevée et peut avoisiner deux pour cent ; les statistiques de mortalité ont peu de valeur dans la détermination de l'extension de la maladie, car elle n'est pas toujours mentionnée dans les certificats de décès lorsque la cause directe du décès est sans rapport avec elle ; même lorsque le décès fut le résultat de quelque complication athéroscléreuse du diabète, celui-ci est encore susceptible d'être omis dans le certificat.

Les grands responsables de cette inflation sont d'une part l'hyperglycémie provoquée, simple ou sensibilisée par les glucocorticoïdes, et d'autre part la confiance mise dans ce test biologique dont l'allure mathématique semble avoir particulièrement séduit.

Une sorte de postulat s'est peu à peu imposé aux esprits, à savoir que cette épreuve permettrait de repérer le diabète avant même qu'il se manifeste, chez des sujets en apparence cliniquement et biologiquement sains, et dont en particulier les glycémies à jeun demeurent rigoureusement normales.

Ainsi est née la notion de "prédiabète" définie par une flèche d'hyperglycémie s'élevant au-dessus de 1,60 g par litre, dont le retour à la normale se fait après deux heures, et le diabète biologique que certains n'hésitent plus à ranger tout simplement dans le cadre du diabète vrai : cas où la glycémie normale à jeun s'élève au cours de l'épreuve au-dessus de 1,80 ou de 2 g par litre et ne retourne à la normale qu'après plus de deux heures.

Il existe bien quelques variantes dans les critères exigés, en particulier en ce qui concerne la hauteur de la flèche nécessaire pour classer les sujets dans la catégorie des diabètes vrais I,80 g par litre pour les uns, 2 g par litre pour d'autres.

Certains insistent à juste titre sur l'importance de l'alimentation et de la durée du jeûne avant la pratique de l'épreuve.

Mais dans l'ensemble des publications, la validité même du test n'est jamais remise en question.

La conclusion logique de cette classification est l'application d'un traitement prophylactique pour le prédiabète.

CHAPITRE II

LA DIETETIQUE DU DIABETE

On s'accorde souvent pour admettre que le régime des diabétiques doit se rapprocher autant que possible de l'alimentation du sujet normal. Mais cet accord, qui suppose d'abord que l'alimentation des sujets normaux soit tout-à-fait convenable, repose en fait sur une équivoque. Cette formule laisse en effet entendre qu'actuellement le traitement substitutif ou médicamenteux du diabète a atteint un degré de perfection suffisant pour que la vivacité de la glycorégulation se trouve à peu près réussie. Or cela est faux ; le diabétique est, par définition, un sujet dont la glycorégulation est fragile, et il le reste malgré nos efforts. Il faut le protéger par une alimentation régulière, donc réglée en fonction de sa maladie ; quantitativement ajustée à chaque cas, mais qualitativement toujours mesurée en glucides et finalement très particulière.

Un tel régime, d'ailleurs classique, permet pour l'immédiat d'amortir au mieux les vagues d'hyperglycémie postprandiales ; en régularisant le niveau de base, il place les produits thérapeutiques actifs dans les meilleures conditions d'efficacité. Mais son intérêt à distance se trouve actuellement singulièrement renforcé par les travaux anglo-saxons qui montrent qu'un régime judicieusement étudié, légèrement restrictif sur le plan calorique et assez nettement hypoglucidique permet d'assurer aux malades un meilleur pronostic en les protégeant de l'athérosclérose. C'est dire que le traitement diététique, aussi ancien que la connaissance du diabète lui-même, reste toujours au premier plan de l'actualité médicale.

A lire les traités, on a cependant quelquefois l'impression d'un certain flottement et l'on pourrait imaginer que plusieurs méthodes permettent de régler également le régime des diabétiques : soit régime entièrement défini dans tous ses éléments, soit régime seulement évalué en ce qui concerne les glucides forts, soit régime simplement qualitatif, soit même alimentation libre.

En fait il ne s'agit pas là d'options équivalentes offertes à notre choix, mais de solutions de plus en plus faciles et de moins en moins précises qui sont à notre disposition pour résoudre le problème pratique de l'alimentation de nos malades. Car, ici comme partout, chaque malade est un cas particulier, et chacun, par son aptitude ou son inaptitude à suivre un régime sérieux, définira en quelque sorte lui-même au cours du temps, la qualité de son équilibre biologique et finalement son avenir vasculaire ; quant à nous médecins, nous avons le devoir d'offrir à tous le maximum de chances en leur prescrivant initialement de la façon la plus claire et la plus pratique possible, une alimentation entièrement définie dans tous ses éléments, la seule qui puisse au mieux couvrir à la fois leurs besoins nutritifs et compenser leur invalidité métabolique.

L'enseignement de la diététique n'est pas véritablement assuré dans la plupart des Facultés Françaises et c'est sans doute pourquoi cette méthode de traitement paraît à beaucoup d'entre nous chimérique, alors qu'elle est la règle dans les pays anglo-saxons et germaniques. Tant que nous ne disposons pas, en nombre suffisant, de diététiciennes qualifiées pour nous aider, en clientèle courante comme en milieu hospitalier, nous risquons par des prescriptions mal adaptées de verser dans les erreurs les plus courantes : la sous-alimentation, par excès de rigueur, aboutissant à la malnutrition et la suralimentation, par excès de libéralisme, aboutissant à la pléthore.

Or, il est nullement impossible de protéger nos malades des conséquences de ces deux excès par une alimentation bien définie. Ce n'est même nullement difficile pourvu que l'on possède quelques connaissances de base et que l'on dispose de quelques documents très simples.

L'étude préalable des deux grandes erreurs à éviter nous aidera à mieux comprendre les principes et les détails pratiques de la conduite à tenir vis-à-vis de nos malades.

1 - DEUX GRANDES ERREURS A EVITER : LA CARENCE ET LA SURCHARGE ALIMENTAIRE.

Ces deux erreurs ne sont que la caricature des deux tendances qui ont favorablement influencé la diététique du diabète avant et après la découverte thérapeutique fondamentale que constitua l'insuline ; avant l'insuline : régimes restrictifs, après l'insuline : régimes libéraux.

Régimes restrictifs : menace de carence.

Les régimes restrictifs en glucides se sont imposés avant l'ère insulinienne comme seule arme à opposer à la maladie. Au temps de BOUCHARDAT, la glycosurie résumait le diabète, et la supprimer était l'objectif unique du traitement. On pouvait dans un bon nombre de cas, atteindre cet objectif en abaissant l'apport alimentaire de glucides préformés au-dessous d'un certain seuil, dit de tolérance aux hydrates de carbone. Il faut bien se souvenir qu'en ce temps, seuls les diabétiques adultes survivaient et qu'ils pouvaient donc seuls être soumis à ces traitements.

Mais même dans ces conditions, on aboutissait très vite à une alimentation très déséquilibrée, à peu près aglucidique,

dont l'inconvénient apparut finalement : le caractère hautement cétogène de régimes extrêmes, très hyperlipidiques, comme ceux de NEWBURG et MARSH et de PETREN les fit rapidement abandonner.

Deux notions importantes ont cependant été établies dès cette époque et sont toujours valables chez les malades atteints de ce diabète de l'âge mûr, que nous appelons de type I, et qui est pratiquement toujours un diabète gras :

a. L'avantage d'une restriction calorique globale démontrée par ALLEN qui préconisait des régimes de 1.500 calories environ, sous le nom "d'under-nutrition" (à ne pas traduire par dénutrition, mais par sous-alimentation).

b. L'intérêt de l'apport d'un minimum glucidique, même lorsque le seuil de tolérance alimentaire est très bas, seul moyen de protéger l'organisme de la néoglycogénèse endogène, de la dénutrition et de la cétose. C'est FALTA, en 1914, qui montra pour la première fois, par des cures de céréales, que l'apport de 50 g de glucides, loin d'aggraver le diabète, améliorait au contraire la tolérance aux hydrates de carbone. Dans le même esprit et avec les mêmes résultats DONKIN préconisait les cures de lait, VON DUHRING les cures de riz, MOSSO les cures de pommes de terre, VON NOORDEN les cures de gruau d'avoine. L'utilisation de tels régimes fit, d'après JOSLIN, descendre la mortalité des diabétiques à 4% en 1919, contre 28% en 1913.

L'apparition de l'insuline, qui donnait aux jeunes diabétiques la possibilité de vivre, fut un évènement dont l'ampleur ne fut pas comprise par tous, en particulier en France. On n'y vit qu'un moyen commode d'abaisser la glycosurie chez une nouvelle tranche de malades, en améliorant leur tolérance aux hydrates de carbone. Et l'on continua comme par le passé à prescrire une alimentation restrictive, hypoglucidique, mais cette fois chez des diabétiques

maigres, de type II. De tels régimes étaient encore préconisés chez nous en 1936.

Cette alimentation à petit débit, associée d'ailleurs à une insulinothérapie parcimonieuse, aboutissait à un ralentissement métabolique et finalement à un chétivisme dont l'expression la plus marquée constituait le syndrome de MAURIAC : infantilonanisme avec hépatomégalie et aspect myxoedémateux.

Même actuellement on voit trop souvent des diabétiques jeunes traités par un régime systématique restrictif et privés ainsi de l'apport calorique et glucidique indispensable à leur plein développement. C'est la première erreur majeure à éviter. Car ces malades sont fondamentalement dénutris et l'on ne traite pas une dénutrition par la famine.

Régimes libéraux : menace de surcharge.

Le véritable intérêt de l'insulinothérapie chez les sujets qui en sont justiciables apparut pourtant très vite à certains. Cette hormone, permettant une bonne utilisation du glucose, vient rétablir l'harmonie générale du métabolisme, perturbée dans son ensemble chez le diabétique. Il est dès lors possible et souhaitable de fournir aux malades un apport alimentaire équilibré.

a. Les régimes dits "riches en glucides"

Cet élargissement du régime donnait une des clés du problème de l'alimentation dans le diabète du type II (diabète maigre), par une sorte de répartition des tâches : au régime de couvrir les besoins de l'organisme et à l'insuline de contrôler le diabète en permettant l'utilisation des apports. Cette notion de base, sur laquelle est fondée en partie la diététique moderne de ce type de diabète, se dégageait dès 1926 des publications de SANSUM,

BLOTHERWICK et ADLERSBERG en Autriche, préconisant des régimes dits "riches en glucides". Ces auteurs montraient que cette nouvelle conception permettait pour la première fois dans le diabète maigre, de faire vivre pleinement les malades, au lieu de leur permettre seulement de survivre de façon plus ou moins précaire.

Mais attention : tenons compte du contexte historique et ne nous laissons pas abuser par l'expression " régimes riches en glucides". En fait ces régimes apportaient de 120 à 150 g de glucides par jour et seraient actuellement considérés comme assez fortement restrictifs.

b. Les régimes dits "libres"

La menace de surcharge se trouvait dès le début en germe dans l'élargissement du régime, par un mécanisme d'inflation, conséquence de cette illusion que l'insuline apportait la solution complète au traitement du diabète. Dès lors pourquoi ne pas laisser les diabétiques manger comme tout le monde ou à peu près ?

En réalité cela n'est pas possible car l'apport thérapeutique d'insuline exogène ne peut être fait suivant un processus de régulation véritable. Même en modifiant sans cesse les doses et en multipliant les injections dans la journée en fonction du résultat des glycosuries ou des glycémies, nous agissons grossièrement et toujours avec un temps de retard : la glycorégulation sera tout à coup surprise et débordée par un apport glucidique trop copieux. Il suffit de pratiquer une épreuve d'hyperglycémie provoquée chez un diabétique équilibré par l'insuline pour vérifier ce fait. Cela vient naturellement de ce que le traitement actif ne guérit pas le diabète mais le masque, le compense, tout en laissant persister le trouble fondamental de la glycorégulation : l'invalidité métabolique. Lorsqu'apparaît le diabète, cette invalidité est telle que l'alimentation dite normale apportant de 50 à 60% de calories sous

forme de glucides, provoque des vagues d'hyperglycémie post-prandiales qui ne peuvent pas être amorties par le traitement.

Dans l'euphorie que provoqua la découverte de l'insuline, cela ne fut pas vu clairement : le régime libre date de cette époque, préconisé dès 1927 par le pédiatre allemand STOLTE et plus tard chez l'adulte par l'américain TOLSTOI. A vrai dire, il fut vite évident qu'une telle alimentation entraînait une surcharge glucosée et ces auteurs furent amenés dans ces conditions à essayer de "démystifier" si l'on peut dire, la glycosurie et l'hyperglycémie. Que grâce à l'insuline la nutrition soit assurée, que l'acétonurie soit supprimée, que la croissance puisse se faire normalement, c'était assez demander : il n'y avait pas à se soucier du surplus de glucose. La plus grande fréquence des infections (urinaires en particulier) était niée, le trouble de l'osmolarité était ignoré, le danger secondaire de sclérose vasculaire n'était pas soupçonné.

Cette position excessive, opposition presque caricaturale aux idées anciennes, ne fut pas suivie, même par ceux qui estimaient sans grande importance, la surveillance de l'alimentation. Depuis LICHTENSTEIN (1935) l'on s'efforce d'assurer aux diabétiques en régime libre une certaine glycorégulation. Cela demande bien des efforts nécessitant un contrôle triquotidien des urines et une adaptation fréquente des doses d'insuline, avec un résultat d'ailleurs fort imparfait à notre sens. Beaucoup d'enfants sont encore traités en France suivant ces principes, découverts chez GUEST par LESTRADET vers 1951. Mais il faut dire que le régime libre a, par la force des choses, bien évolué et que le problème de l'alimentation n'est plus, purement et simplement éludé. On demande maintenant en principe aux diabétiques d'adopter une alimentation régulière et équilibrée, qui devrait être celle des sujets normaux.

En réalité les sujets normaux n'ont une alimentation régu-

lière que de façon moyenne, sur plusieurs jours, et cela parce que la régulation de l'appétit s'ajuste aux besoins caloriques avec quelque retard. Mais chez le diabétique cette régulation est perturbée, toujours dans le sens de la polyphagie, aussi bien dans les poussées de diabète que dans l'hypoglycémie. Il y a là l'amorce d'une surcharge alimentaire qui n'apparaît pas avec évidence, peut-être à courte échéance dans quelques enquêtes faites dans des camps de vacances, mais dont l'effet se fait sentir au bout de plusieurs années sous la forme d'une surcharge pondérale ; CHAPTAL signale en effet que l'obésité est à peu près de règle chez les adolescents diabétiques traités par le régime libre, et souligne la nécessité de mettre alors ces malades à un régime contrôlé, franchement restrictif. LESTRADET analyse bien un des mécanismes de cet engraissement : il est lié à l'adaptation des doses d'insuline à la suralimentation que nous évoquions tout à l'heure, chaque poussée d'hyperglycémie post-prandiale entrainant une augmentation des doses, qui dépassent finalement souvent les 100 unités. D'où hypoglycémies secondaires, prises sucrées, hyperglycémies réactionnelles et ainsi de suite : une véritable cure d'engraissement. Une alimentation d'emblée contrôlée ne présente pas de tels inconvénients. Elle a au moins le mérite de s'efforcer de limiter l'une des variables qui concourent à majorer les oscillations glycémiques des diabétiques. C'est pour cela qu'à peu près aucun diabétologue n'a cédé au mirage du régime libre.

c. Les deux aspects de la surcharge alimentaire.

La surcharge alimentaire, conduisant à la pléthore, est naturellement dangereuse par les risques d'accélération et de majoration des lésions vasculaires dégénératives qui menacent génétiquement le diabétique. Cette surcharge est par définition liée globalement à un apport calorique excessif, mais sur le plan qualitatif elle peut revêtir deux aspects : l'un classique, la surcharge en lipides, l'autre de connaissance plus moderne, mais dont il faut prendre tout particulièrement conscience, la surcharge en glucides.

- La surcharge en lipides : risque des régimes partiellement définis.

Les régimes partiellement définis, qui contrôlent seulement les glucides forts, font courir, à notre avis, le risque de surcharge calorique par recours aux lipides.

Ils permettent certes un équilibre glycémique convenable en modérant l'apport des aliments riches en glucides à hydrolyse rapide (pain, pâtes, riz, féculents, pommes de terre) et en excluant le sucre pur. Ainsi les poussées glycémiques digestives sont-elles amorties et le rendement nutritif bien amélioré. Si le contrôle est étendu aux fruits, souvent responsables d'hyperglycémies saisonnières, le résultat immédiat apparaît des plus saisissants, avec un minimum de difficultés pratiques. En effet, si l'on s'en tient à l'apport glucidique, il n'apparaît pas utile de restreindre les légumes verts, qui sont très peu concentrés, ni les viandes et les graisses qui sont aglucidiques. Ainsi les régimes sont-ils définis, dans cette méthode dite "du juste milieu", par leur teneur en hydrates de carbone, de 150 à 300 g suivant les cas. Toute précision concernant les calories serait illusoire puisque les lipides ne sont pas contrôlés et c'est là, à distance, le point dangereux. La surcharge alimentaire peut en effet dans ce domaine provenir soit des viandes grasses et des charcuteries, soit des fritures, soit surtout de la préparation des salades ou des légumes verts. La concentration calorique des lipides est telle (9 calories au gramme) que l'équilibre du bilan énergétique devient très facilement fortement positif.

Alors est réalisée cette surcharge graisseuse, qui aboutit souvent, sur le plan clinique à un certain embonpoint et qui provoque toujours, sur le plan biologique, un déséquilibre des lipides circulants : hypercholestérolémie, hyperlipidémie avec élévation des bêta-lipoprotéines. Les risques vasculaires secondaires d'une telle surcharge sont trop connus pour qu'il soit utile d'insister :

la puissance athérogène des régimes gras est, depuis PETREN, une telle évidence, qu'ils sont proscrits par tous les nutritionnistes.

Le danger des régimes qui ne contrôlent que les glucides est donc de laisser insidieusement l'alimentation se déséquilibrer dans cette direction. Danger d'autant plus redoutable qu'il n'apparait, si l'on n'y prend garde, qu'au bout d'une dizaine d'années d'évolution, en apparence favorable, de la maladie diabétique.

- La surcharge glucidique : risque des régimes effectivement riches en glucides.

Si la surcharge en lipides de l'alimentation est toujours involontaire, la surcharge en glucides est le résultat de l'élargissement délibéré de la ration tendant vers cet idéal, défini par la découverte de l'insuline : la ration dite "normale".

Ici deux points sont à souligner d'abord :

1. Le diabétique n'est pas normal :

Répétons qu'un apport alimentaire normal comportant 50 à 60% de glucides déborde les possibilités d'action de nos agents thérapeutiques actifs, comme cela se vérifie par les courbes glycémiques post-prandiales.

Les régimes mesurés actuels tels ceux de JERSILD, apportant 40% et plus des calories sous forme de glucides, sont devenus eux-mêmes semble-t-il, relativement hyperglucidiques. Cela expliquerait le nombre croissant de malades qui ne peuvent pas être équilibrés par une dose matinale unique d'insuline et doivent recourir à deux injections quotidiennes.

2. L'alimentation dite normale de notre époque est elle-même surchargée en glucides.

Cela peut être en réaction contre la surcharge en lipides de l'époque précédente. Avec TREMOLIERES rappelons combien la notion de standard alimentaire est arbitraire et combien est large la marge de variation des régimes équilibrés, pourvu que les quantités minimales de chaque nutriment soient respectées. N'oublions pas que nous définissons comme "normale" une alimentation qui est seulement "habituelle" pour une petite fraction de la population mondiale. Avec le recul il apparaît que cette alimentation est en réalité hypercalorique et hyperglucidique et que cette surcharge glucidique n'est pas moins dangereuse finalement pour le système artériel que la surcharge lipidique.

En fait la distinction formelle entre les apports glucidiques et lipidiques date de l'époque où l'on considérait les divers métabolismes comme cloisonnés. Mais l'extrême facilité avec laquelle les glucides sont transformés en lipides est bien connue depuis les travaux initiaux de DRURY en 1940. La majorité des glucides alimentaires non immédiatement utilisables est mise en réserve sous forme de graisses neutres, dans le tissu adipeux. Une série de travaux expérimentaux plus modernes, notamment ceux de GOFMAN, montrent que dans des conditions de surcharge, ces graisses neutres, les triglycérides, stagnent dans le milieu intérieur et l'encombrent créant une hypertriglycéridémie, facteur important de l'hyperlipidémie. Dans les perturbations bien connues du lipidogramme que l'on trouve chez les pléthoriques, les athéroscléreux et chez beaucoup de diabétiques, des études diététiques ont pu établir un partage égal des responsabilités entre les glucides et les lipides alimentaires.

En réalité ni les lipides ni les glucides ne sont par eux-mêmes athérogènes : ils ne le deviennent que dans un contexte de

surcharge calorique globale. Les Japonais ne font pas d'athérosclérose malgré une alimentation fortement glucidique, pas plus que les Indiens du Bengale ; les Esquimaux n'en font pas non plus malgré une alimentation très grasse. Mais les uns comme les autres sont sous-alimentés.

A l'inverse, dans une population prospère comme celle de New-Haven, des études statistiques comparatives dans le temps, citées par ALBRINK, révèlent qu'en I950 le taux de mortalité par artériosclérose était plus élevé qu'en I930, bien que les conditions qualitatives d'alimentation aient été complètement modifiées aux dépens des lipides et au profit des glucides ; seulement le niveau calorique global avait augmenté en vingt ans.

Chez les diabétiques, remarquons également que l'élargissement des régimes n'a pas fait diminuer la fréquence de l'artériosclérose secondaire, survenant après 10 à 15 ans d'évolution. Avec le régime libre par exemple, LARSON observe, dans ces délais, 54,7% de rétinopathies. LICHTENSTEIN en note 61,5% au bout de I0 ans et 72,2% au bout de 15 ans. La fréquence de ces manifestations vasculaires dégénératives constitue toujours dans l'état actuel, le point noir du traitement du diabète, et l'espoir d'un pouvoir "antiscléreux" des régimes riches en glucides doit être actuellement abandonné.

Or, il semble démontré qu'une alimentation mieux étudiée puisse donner des résultats extrêmement intéressants. Les conclusions des études cliniques de KINSELL sur ce sujet, aux Etats-Unis rejoignent celles de PAVEL, menées depuis plus de 20 ans à Bucarest, sur une population de 8.000 malades. Les nombreux travaux expérimentaux ayant démontré l'action favorable de certaines prescriptions diététiques sur le déséquilibre biologique réputé athérogène du lipidogramme seraient donc ainsi confirmés. Ces travaux illustrent d'une part l'intérêt de la restriction glucidique relative et d'autre part, à côté d'une certaine restriction lipidique, celui de l'utilisation d'acides gras dont la chaîne comporte plusieurs dou-

bles liaisons (acides linoléique, linolénique, arachidonique).

Il nous a paru clair que nous devions sans tarder faire bénéficier nos malades de la chance supplémentaire que leur offre cet ensemble concordant de travaux divers, et nous avons établi des régimes basés sur les recommandations de KINSELL : sur le plan quantitatif, alimentation à tendance restrictive par rapport aux normes actuelles ; sur le plan qualitatif, limitation de l'apport glucidique à 35% des calories et utilisation des lipides riches en acides gras polyinsaturés. Dans l'ensemble, les nouvelles méthodes constituent une sorte de retour aux sources, aux indications d'ALLEN sur le contrôle quantitatif et à celles de PORGES et ADLERSBERG sur le contrôle glucidique.

Il est peu probable cependant que l'on puisse agir ainsi sur les microangiopathies spécifiques du diabète, qui semblent génétiquement liées à la maladie ; par contre on peut raisonnablement espérer prévenir l'athérosclérose, infiltration par surcharge des parois artérielles qui n'est pas spécifique, mais qui vient très tôt majorer les lésions spécifiques et qui fait, à notre avis, l'essentiel de la gravité secondaire des lésions vasculaires chez les diabétiques.

2. LA CONDUITE A TENIR : PRESCRIRE UNE ALIMENTATION DEFINIE ADAPTEE A CHAQUE CAS.

Notons d'emblée qu'il n'existe pas plus ici qu'ailleurs une conduite à tenir univoque. Nous aurons toujours cependant, dans nos prescriptions, à nous souvenir du principe de base, règle d'or de la diététique : le régime doit d'abord nourrir, c'est-à-dire couvrir les besoins énergétiques et plastiques de l'organisme, mais il doit pour cela tenir compte de la maladie : en l'occurence, perturber le moins possible la glycorégulation et ménager au mieux l'avenir vasculaire.

Ce n'est qu'en définissant à nos malades, de la façon la plus précise possible, leur alimentation, que nous pouvons espérer nous conformer à cette règle.

- Il faut prescrire un régime entièrement pesé.

La façon la moins imprécise de définir les rations alimentaires consiste à les peser. La pesée peut être faite à la cuisine, le malade étant alors servi sur un plateau spécial, ou à table même, les poids étant établis pour des aliments prêts à être mangés : la balance, symbole de l'équilibre, a sa place chez un diabétique qui entend convenablement se traiter. On ne peut encourager les évaluations approximatives, car la pesée elle-même ne confère aux mesures qu'une précision des plus relatives. Même avec une balance juste et une pesée exacte, la composition des aliments est soumise à des variations notables autour de la moyenne indiquée par les tables. Le régime pesé n'est donc pas un régime rigoureusement défini, comme on le dit parfois, mais il fixe un ordre de grandeur autour duquel l'alimentation sera maintenue aussi régulièrement que possible. Tout autre mode d'évaluation ne peut ajouter qu'un surcroit d'imprécision.

Mais n'est-ce pas trop demander aux malades ?

Ceci est un autre problème, presque philosophique : faut-il prêcher dans le désert ? Même si nous en étions là, notre réponse serait oui : Nous n'avons pas à proposer à nos malades un traitement "moyen" d'après le comportement, d'ailleurs hypothétique, d'une majorité ; ce n'est pas là une affaire électorale. Si 10% seulement suivent nos prescriptions à la lettre, cela n'est pas négligeable. Un bon nombre encore bénéficieront, avec des hauts et des bas, d'un traitement acceptable. Le minimum souffrira des conséquences d'une alimentation non réglée. Aucun en tout cas n'aura été négligé à priori par notre fait.

Le recul du temps ne nous engage pas, en ce qui nous concerne, à modifier notre optique sur ce point, que ce soit en milieu hospitalier ou en clientèle privée. En milieu hospitalier, le régime des diabétiques était autrefois surtout qualitatif et les malades ne parvenaient jamais à être équilibrés convenablement. Depuis 1953 ils sont pris en charge par le service de diététique suivant nos prescriptions, et leurs cycles glycémiques se normalisent, dans la grande majorité des cas, avant la fin de la première semaine d'hospitalisation. De même pour les malades ambulatoires, la glycorégulation est le plus souvent assurée dans des conditions convenables. Dans le diabète maigre, une seule injection quotidienne d'insuline reste le plus souvent suffisante ; les doses nécessaires sont modérées : 40 à 50 U. chez l'adulte, 50 à 60 U. chez le jeune, 15 à 20 U. chez le vieillard. Les hypoglycémies sont rares, le recours au Glucagon rarissime. Dans le diabète gras, nombre de malades restent équilibrés, nous le verrons, par le régime seul.

Quant aux complications vasculaires dégénératives, avec des régimes inspirés de ceux de PORGES et ADLERSBERG , elles apparaissent bien moins fréquentes qu'avec une alimentation large ; au bout de 10 à 15 ans, le taux de rétinopathies sur une série de 74 cas, s'établit globalement à 18,9% dont la plupart très légères, au stade 1.

Tout cela ne peut que nous confirmer dans la conviction que la meilleure façon d'aider nos malades et finalement de simplifier leur traitement, est de leur prescrire un régime pesé. Ils le comprennent d'ailleurs généralement très bien.

Un certain nombre cependant ne peuvent pas, pour des raisons sociales, se conformer à nos prescriptions : c'est le cas de certaines professions itinérantes qui imposent les repas au restaurant ; c'est aussi celui des enfants mangeant en cantines scolaires, ou internes dans les lycées : pour des raisons budgétaires, ces établissements ne peuvent pas assurer d'alimentation particulière ; en

milieu universitaire, même les restaurants de type médico-social qui acceptent les régimes définis sont exceptionnels. Dans tous les cas, l'impératif de la régularité alimentaire est tel que nous devons nous efforcer d'abord d'imposer une modification des conditions de vie : changement de travail ou de poste pour les adultes, externat pour les jeunes. Cela est plus souvent possible qu'on ne l'imagine.

Le régime évalué partiellement nous offre alors une possibilité.

Il demande une collaboration particulièrement attentive du malade, et peut donner de bons résultats pourvu que l'on veille à quelques points précis, de façon à éviter la surcharge. En voici les modalités :

Le contrôle porte surtout sur les glucides : les sucres et les sucreries sont supprimés ; les féculents sont limités : pain, pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs. La pesée est conseillée toutes les fois qu'elle est possible ; elle sert de base et de contrôle aux évaluations habituelles. Les rations autorisées sont estimées d'après les besoins caloriques globaux, comme dans nos régimes entièrement définis. Les fruits frais sont autorisés à raison d'un fruit "moyen"(100 à 150 g) par repas. Les fruits secs et oléagineux sont supprimés. Les légumes verts sont autorisés sans limitation.

La viande, les volailles, le poisson, les oeufs ne sont pas contrôlés. Mais pour éviter la surcharge lipidique, il faut recommander d'éviter les fritures, les sauces, les charcuteries. Nous conseillons également d'utiliser pour les assaisonnements une huile riche en acides gras polyinsaturés, en quantité limitée.

Il faut surtout que le malade se pèse régulièrement dans des conditions comparables, et que son poids reste normal : ce sera

pour lui la meilleure façon de juger, avec le temps, de la validité de ses évaluations alimentaires.

Enfin un petit nombre de malades ne peuvent pas, pour des raisons psychologiques, par manque de volonté ou d'intelligence, s'astreindre à contrôler leur alimentation. La responsabilité de l'entourage est ici souvent importante et d'autant plus difficile à combattre que les dégâts n'apparaissent pas tout de suite : il nous faut l'expliquer aux malades "le diabète fait payer à crédit, mais n'oublie jamais la facture".

C'est ce groupe de malades qui grève les statistiques : le taux des rétinopathies secondaires s'élève à 40% dans les diabètes négligés, contre 8% dans les diabètes bien soignés.

Rares finalement sont ceux auxquels nous ne demandons pas un régime défini : les tout jeunes enfants, dont l'alimentation normale est d'ailleurs toujours contrôlée, et les grands vieillards dont les besoins caloriques sont modestes, dont l'avenir vasculaire n' a pas à être ménagé, et qu'il faut avant tout protéger des hypoglycémies.

- Il faut adapter l'apport alimentaire aux besoins caloriques du malade.

L'apport alimentaire doit couvrir l'ensemble des besoins du malade, pour le ramener, ou le maintenir, au poids idéal. Ainsi seront définis des niveaux de régimes hypo, hyper, ou normo-caloriques.

a. Il faut définir d'abord le poids idéal du malade

C'est par définition celui qui assure la plus grande longévité ; il résulte des statistiques des compagnies d'assurances et

est donné par des tables, en fonction de la taille. Il ne varie pas avec l'âge, contrairement à un préjugé répandu. Par contre, une correction biotypologique peut être apportée, en rapport avec l'importance de la charpente ostéo-musculaire : les longilignes peuvent être plus légers et les brévilignes plus lourds que le poids moyen. De même, dans l'ensemble, les femmes doivent être plus légères que les hommes, à taille égale.

La formule très connue de LORENZ permet chez l'adulte de retrouver avec une bonne approximation le poids idéal moyen indiqué par les tables.

$$P = T - 100 - \left\{ \frac{T - 150}{4} \right\}$$

P = poids en kg T = taille en cm

b. Les besoins caloriques seront estimés ensuite.

Ils varient suivant plusieurs facteurs, dont les plus importants sont l'âge, le sexe et l'activité physique. L'activité métabolique des tissus, par kg de masse active, va décroissant avec l'âge: 120 calories à la naissance, 55 calories à 10 ans. Après la puberté le sexe intervient, le métabolisme étant moindre chez la femme (41 calories) que chez l'homme (49 calories). Chez le vieillard, les besoins caloriques deviennent très faibles (à 70 ans : 30 cal chez la femme, 37 cal. chez l'homme). Dans ces conditions, toute évaluation non nuancée par kg de poids idéal, est illusoire.

- chez les adultes :

Nous utilisons pour la première approximation le tableau de la F.A.O. qui indique les besoins caloriques des hommes et des femmes, par tranches d'âges :

AGE	HOMME	FEMME
20 à 30 ans	3.200 cal.	2.200 cal.
30 à 40 ans	3.100	2.100
40 à 50 ans	3.000	2.200
50 à 60 ans	2.800	1.900
60 à 70 ans	2.500	1.800
+ de 70 ans	2.200	1.500

On voit que l'éventail s'ouvre largement, entre I.500 et 3.200 calories. Or ces chiffres concernent le "sujet de référence" homme de 1,70 m, femme de I,60 m, ayant une activité moyenne. Pour une taille ou une activité différentes, notre première approximation doit être corrigée dans des proportions de l'ordre de 100 à 500 calories. Enfin, n'oublions pas que ces besoins dits "normaux" sont des standards résultant en général d'enquêtes alimentaires faites aux Etats-Unis : ils sont donc un peu surestimés, et il faudra en tenir compte dans l'établissement de nos régimes "normo-caloriques".

- Chez les enfants :

Les besoins sont fixés en principe selon l'âge : mais devant les inégalités de taille, nous ne manquons pas de tenir compte de l'âge statural et non de celui de l'état civil. P. WHITE indique une règle simple : les besoins seraient de 1.000 calories à 1 ans, et doivent ensuite être augmentés de 100 calories par année d'âge. On arrive ainsi vers la puberté à un besoin calorique voisin de celui d'une femme de 20 ans : 2.200 calories.

- Chez les adolescents :

Les besoins globaux sont plus importants, en raison du développement statural, mais ils diffèrent notablement suivant le sexe. Voici les moyennes, toujours un peu fortes à notre sens, indiquées par le National Research Council :

AGE	JEUNE HOMME	JEUNE FILLE
13 à 15 ans	3.100 cal	2.600 cal.
15 à 20 ans	3.600	2.400

c. L'apport calorique à assurer au malade sera ainsi défini :

Le besoin calorique approximatif que nous avons estimé d'après les tables avec toutes les corrections nécessaires, permet d'établir un régime "normo-calorique" car il concerne des sujets de poids idéal.

Mais nos malades au départ, ne répondront presque jamais à ce critère, et notre premier régime visera à les y ramener. Ainsi, dans le diabète maigre des sujets jeunes, aurons-nous à prescrire des régimes dépassant de 200 à 400 calories les normes, et dans le diabète gras de la cinquantaine, des régimes franchement amaigrissants.

En tout état de cause, notre approximation initiale devra être ajustée secondairement, quelquefois d'après les sensations de faim ou de satiété du malade, le plus souvent d'après l'évolution de la courbe pondérale. Il est précieux à cet égard de disposer d'une échelle de régimes, par échelons de 200 calories. Finalement, une fois le poids idéal atteint, le régime normo-calorique du malade

sera défini, en quelque sorte expérimentalement, par le maintien de l'équilibre pondéral.

- La prescription diététique :

Le niveau calorique étant évalué, il reste à expliquer pratiquement le régime au malade, de la façon la plus simple et la plus applicable possible ; il s'agit d'une véritable prescription, aussi importante au moins qu'une prescription médicamenteuse.

a. Le régime doit être personnalisé.

Pour que le malade se sente concerné, il faut que nos indications apparaissent comme exactement adaptées à son cas précis, tenant compte de ses goûts, de ses habitudes, de ses impératifs sociaux ou professionnels, tout autant que du type de son diabète. Il faut donc établir un dialogue, dont la prescription diététique apportera la conclusion nuancée. C'est ainsi que seront résolus les problèmes posés par l'alimentation des ouvriers mangeant "à la gamelle" ; ceux des cultivateurs qui doivent avoir deux régimes : l'un pour l'été, l'autre pour l'hiver ; ceux du travail de nuit, régulier ou intermittant, et plus généralement du travail irrégulier venant perturber la régularité de l'alimentation.

Nous aurons aussi à composer avec des habitudes alimentaires familiales, régionales ou personnelles, qui ne permettent pas d'appliquer à la lettre un schéma-type de régime.

Enfin la répartition des repas sera différente chez les malades traités par le régime seul ou par les sulfamides qui peuvent se contenter de trois prises alimentaires, et chez ceux qui sont traités par l'insuline, qui ont intérêt à fractionner leur alimentation davantage en 4 ou 5 repas. Les modalités même du traitement insulinique peuvent orienter, comme nous le verrons, notre prescription diététique.

L'idéal serait que nous ayons à la fois la compétence technique et le temps nécessaire pour définir entièrement pour chacun, à partir des tables de composition des aliments, le régime le mieux approprié.

Mais même si nous utilisons des feuilles de régime imprimées, comme celles qui sont diffusées par certains Laboratoires, nous devons apporter les corrections indispensables pour les conformer aux normes générales et au cas particulier. En milieu hospitalier les régimes de sortie sont rédigés sur des imprimés polyvalents, dont il reste à compléter les cases pour définir la composition de l'alimentation.

La répartition des repas figure sur une page du modèle suivant, où nous prenons l'exemple concret d'un régime à 2.400 calories.

Calories : 2.400 Glucides : 210 g.

PETITS REPAS	Petit DEJEUNER	COLLATION	GOUTER
lait	200 g	-	200 g
pain	45	-	45
beurre	10	-	-
fruit	-	100 g	-
fromage	-	-	-

PRINCIPAUX REPAS	DEJEUNER	DINER
Viande	150 g	150g
légumes verts	200	200
pommes de terre	150	150
fromage	50	50
fruits	100	100
pain ou biscotte	30	30
matières grasses (huile)	25	25

Des équivalences figurent sur une autre page, exprimées en poids correspondant au cas précis pour les diverses catégories d'aliments :

- 150 g de viande : même poids de poisson, ou 2 à 3 oeufs
- 200 g. des légumes verts suivants (à 5%) : artichauts, asperges, aubergines, bettes, céleris, choux, choux-fleurs, concombres, courges, endives, épinards, haricots verts, salades, melons, navets, poireaux, tomates ,
  correspondent à I00 g. de betteraves, carottes, fèves, oignons, salsifis, choux de Bruxelles (à 10%)
- 150 g. de pommes de terre (à 20%) = même poids pesé cuit de pâtes, de riz, de légumes secs, ou 200 g. de petits pois frais ou de cèpes (à 15%)
- 50 g de fromage = 1 yaourt ou 2 petits suisses
- 100 g des fruits suivants (à 10%) : fraises, mandarines, mûres, groseilles, oranges, pamplemousses,
  correspondent à 75 g d'abricots, bananes, cerises, pêches, pommes, poires, prunes (à 15%)
  ou à 50 g de figues ou raisins (à 20%)
- 30 g de pain = 2 biscottes

Des recommandations générales sont données enfin :

Il est important de :

- prendre le petit déjeûner au moment de l'injection d'insuline,
- manger à des horaires réguliers,
- ne jamais sauter de repas,
- ne rien ajouter ni retrancher au régime sans prescription médicale,
- peser les aliments prêts à être consommés,
- ne pas abuser de charcuteries,
- éviter : sauces, fritures, ragoûts,
- ne jamais consommer de produits dits "pour diabétiques".

Il faut supprimer de l'alimentation

- les sucres et ses dérivés : pâtisseries, biscuits, chocolats, bonbons.
- les fruits secs, les fruits gras (châtaignes)
- les apéritifs, vins doux, liqueurs.

En cas de malaise

- manger une partie du repas suivant (par exemple le fruit) ou plusieurs morceaux de sucre.

Boissons autorisées :

- eaux naturelles, thé et café léger
- 1/4 de litre de vin ordinaire par jour.

Ce cadre imprimé est commode, mais certainement plus anonyme qu'une ordonnance prescrite analogue, rédigée par le médecin à l'intention du malade devant lui. Il peut servir de base à une telle prescription et sera facilement complété grâce aux quelques éléments que nous allons maintenant préciser.

b. Les aliments du diabétique

Il faut bien dire aux malades qu'il n'y a pas d'aliments spéciaux pour les diabétiques. Ils n'ont pas plus à utiliser les pains ou biscottes au gluten, qui donnent une sécurité souvent trompeuse, que les confitures ou chocolats dits "de régime", qui provoquent des hyperglycémies notables. Les aliments du diabétique sont donc des aliments normaux, de bonne qualité, préparés agréablement, répartis de façon variée : on peut souligner que les impératifs de la maladie conduisent à une hygiène alimentaire particulièrement heureuse et qui pourrait être adoptée avec profit par tout le monde.

Les glucides sont apportés par des éléments essentiellement végétaux. Nous ne pouvons mieux faire ici que citer M. DEROT "la teneur des végétaux en glucides est très variable ; elle est faible lorsque l'aliment utilisé provient des feuilles et des fleurs (salade, chou-fleur, chou, épinard, oseille : teneur 5 à 10%) ; elle est un peu plus forte lorsque le légume est une racine (poireau, carotte, navet, oignon, truffe : IO à 15%) ; elle atteint 20% avec les tubercules (pommes de terre) et dépasse ce taux lorsqu'il s'agit de graines (céréales, légumineuses)". Les légumes secs contiennent en fait 55 à 60% de glucides ; le pain 55%, les biscottes 70% ; le riz et les pâtes 70 à 80%. Notons pour ces derniers qu'une fois cuits à l'eau, leur teneur en glucides se trouve ramenée entre 20 et 25%.

Si bien que les seuls aliments glucidiques extrêmement concentrés que nous interdirons seront le sucre pur et les sucreries, exclusivement réservés au traitement d'urgence des malaises hypoglycémiques.

Mais autant que leur richesse en glucides, ce qui conditionne la répartition de ces aliments dans le régime est leur vitesse de digestion et d'absorption intestinale. JOSLIN disait qu'il y a des glucides qui courent (sucre pur) d'autres qui marchent (pommes de terre) d'autres qui rampent (légumes verts) : pour diminuer la flèche et allonger l'onde de l'hyperglycémie digestive, il faut supprimer les premiers et répartir judicieusement les seconds et les troisièmes. Ajoutons que les protides, par le jeu de la néoglycogenèse, permettent l'élaboration secondaire de la moitié de leur poids en glucides, et constituent, selon l'heureuse expression de M. DEROT de véritables "glucides-retard".

L'apport protidique est surtout fourni chez le diabétique, par des aliments d'origine animale dont la valeur biologique est la meilleure. Mais la concentration en protides des viandes n'est en

moyenne que de 18%, il faut donc des rations assez fortes pour assurer la couverture d'environ 20% des calories du régime, et l'incidence budgétaire n'est pas négligeable.

Les oeufs, les produits laitiers (lait écrémé surtout) sont ici particulièrement intéressants. Lait et fromage sont importants par ailleurs pour couvrir le besoin en calcium.

L'apport lipidique est à surveiller particulièrement. La majeure partie des graisses animales du régime est en effet fournie de façon inapparente par les viandes, même maigres (boeuf : I6% de lipides pour I7% de protides) seul le cheval fait exception (2%).

Il faut éviter les fritures, qui doublent en moyenne la valeur calorique d'un aliment. Les viandes seront grillées ou rôties, les poissons préparés au court-bouillon et servis avec du citron (pas de mayonnaise), les oeufs seront durs ou à la coque.

Les seuls lipides d'origine animale apportés en supplément le seront sous forme de beurre cru.

Quant aux lipides végétaux, ils seront fournis exclusivement sous forme d'huiles riches en acides gras polynsaturés : huile de maïs, de tournesol, de pépins de raisin ; cette dernière, contient 55 à 72% d'acide linoléique à deux doubles liaisons et seulement I0 à 15% d'acides gras saturés.

- Les régimes

Nous avons fait établir par le service diététique des régimes de base indiquant une répartition qualitative équilibrée de ces divers aliments et des apports quantitatifs correspondant aux niveaux caloriques les plus usuels. Trois grandes catégories ont été ainsi définies, condensées en trois tableaux : les régimes normocaloriques pour adultes en équilibre pondéral, les régimes

pour les sujets jeunes (enfants et adolescents), les régimes pour les diabétiques en surcharge pondérale.

- Commentaires

Le petit déjeûner : n'est pas sucré, mais édulcoré. La trop grande vitesse d'absorption digestive du sucre déborde en effet les possibilités du traitement : une onde d'hyperglycémie apparait (sucre non utilisé, rejeté en grande partie par les urines) ; chez un malade équilibré par l'insuline-zinc lente, 40 unités, en une injection sous-cutanée matinale, le petit déjeûner édulcoré étale l'onde digestive et la maintient dans une marge acceptable ; un petit déjeûner sucré apportant les mêmes calories et la même quantité de glucides provoque une flèche qui déséquilibre le diabète.

Certains n'acceptent pas le lait, même écrémé. Il faudra le remplacer par des yaourts ou des fromages selon le schéma suivant :

200 cc de lait peuvent être remplacés par :
soit 2 yaourts de 125 cc
100 g de fruits à 10% ou 20 g de pain
soit 30 g de fromage à pâte ferme (moyenne)
100 g de fruits à 10% ou 20 g de pain
300 cc de lait peuvent être remplacés par :
soit 2 yaourts de 125 cc
150 g de fruits à 10% ou 30 g de pain
soit 30 g de fromage à pâte ferme (moyenne)
150 g de fruits à 10% ou 30 g de pain

La collation est nécessaire chez beaucoup de sujets vers 11 heures pour prévenir l'hypoglycémie de fin de matinée.

Aux principaux repas, le tableau indique une ration de base en aliments types. Les équivalences seront précisées conformément

aux indications précédentes, pour assurer le maximum de variété à l'alimentation.

Ces deux repas sont isocaloriques. Cependant chez les malades traités par les insuline - zinc lente et N.P.H. en une seule injection matinale, on peut noter une glycosurie digestive après le repas du soir, décelable dans les urines de la première partie de la nuit. Il faudra alors alléger le dîner, au profit du déjeûner ou du goûter.

Par contre en cas d'hypoglycémie de fin de nuit, il est illusoire de majorer le repas du soir dont la digestion sera de toute façon terminée après minuit : c'est en diminuant la dose d'insuline retard qu'il faut agir, et en attendant donner systématiquement du lait sucré à minuit.

Le goûter est nécessaire surtout chez les sujets actifs pour prévenir l'hypoglycémie de fin d'après-midi.

En ce qui concerne les boissons alcoolisées, rappelons que l'alcool apporte plus de 7 calories par gramme, soit environ I80 calories pour I/4 de litres de vin.

Pour les régimes de niveaux caloriques différents, les indications du tableau peuvent être complétées à l'aide de la table schématique suivante :

légumes frais	100 g = 40 calories
pommes de terre	100 g = 90 "
pâtes cuites, riz cuit	100 g = 90 "
pain, tranche de	25 g = 60 "
biscotte normale de	10 g = 35 "
fruit frais	100 g = 50 "

confiture sucre N° 3	à titre indicatif	20 g 7 g	= 90 calories = 30 "
viande maigre		100 g	= 200 "
poisson maigre		100 g	= 100 "
lait		100 g	= 60 "
yaourt nature		125 g	= 50 "
oeuf dur ou coque		50 g	= 75 "
fromage portion de		40 g	= 140 "
beurre		10 g	= 90 "
huile		10 g	= 90 "

En cas de maladie : l'alimentation sera assurée toutes les 4 heures, par des prises de lait ou de boissons sucrés et il y aura lieu de remplacer l'insuline-retard par de l'insuline ordinaire en injections multiples. Dans ces circonstances exceptionnelles, il faut assurer un apport glucidique régulier pour garantir la nutrition de base, sans vouloir à tout prix couvrir la totalité des besoins caloriques théoriques de l'organisme.

- commentaires.

Dans ces régimes, pour tenir compte des besoins particuliers des sujets jeunes, les glucides entrent pour 40% dans le taux calorique.

En ce qui concerne les équivalences, notamment pour le petit déjeûner et le goûter, les règles données pour l'adulte restent valables.

Ce tableau, unique en raisons d'impératifs nutritionnels analogue, recouvre en réalité deux périodes très différentes : l'enfance et l'adolescence séparées par la puberté.

Dans l'enfance le régime dépend uniquement des parents, de la mère en particulier ; le petit malade est en principe intelligent, confiant, obéissant ; c'est l'âge heureux où l'éducation doit se faire, pour le régime comme pour le reste ; c'est le moment de prendre de bonnes habitudes.

La puberté est l'âge ingrat et c'est justement la période où les besoins caloriques deviennent très importants, où les doses d'insuline sont les plus fortes, où par conséquent, les fautes de traitement risquent de prendre le plus d'ampleur. Cela explique pour une bonne part que ce soit aussi l'âge du diabète instable. Mais à vrai dire cela n'a rien d'inéluctable et tout dépend de l'éducation antérieure car c'est à ce moment-là justement que les malades prennent leur traitement en mains.

- Commentaires

Dans le diabète gras, le régime hypocalorique amaigrissant revêt une telle importance qu'il passe au premier plan du traitement: le malade en se dégageant de sa surcharge graisseuse, paraît se libérer de son diabète. C'est pour cela que ce diabète a été appelé : "diabète par encombrement adipeux".

La place du régime est bien mise en évidence par une statistique portant sur des malades de ce type observés entre I959 et I962

REGIME SUIVI (1225 CAS)	REGIME NON SUIVI (373 CAS)
Insuline : 0,5 %	
Voie orale : 23,9 %	Insuline : 35 %
Régime seul : 75,6 %	Voie orale : 65 %

Sur 1598 cas, 373 (22,1%) n'ont pas suivi efficacement la cure d'amaigrissement et n'ont pas été équilibrés par le seul régime : 65% d'entre eux l'ont été par voie orale et 35% ont dû recourir à l'insuline.

Par contre, 1225 cures ont été correctement observées et il fut obtenu alors 926 succès durables, soit 75,6% tandis que 23,9% étaient traités par voie orale et 0,5% seulement par l'insuline.

Les malades qui ne suivent pas le régime hypocalorique ont donc un diabète nettement plus sérieux et le recours à l'insuline marque pour nous le virage au diabète métabolique par épuisement pancréatique.

CHAPITRE III

INSULINOTHERAPIE

Découverte par BANTING et BEST en 1921 dans le Laboratoire de MAC LEOD à TORONTO, l'insuline fut utilisée avec succès pour la première fois le 11 janvier 1922 dans le traitement des diabétiques.

FORMES PHARMACEUTIQUES

I. L'insuline ordinaire.

L'insuline ordinaire se présente comme une substance amorphe, non cristallisée, non soluble dans les solvants habituels, mais très soluble dans l'eau acide ou alcaline, précipitant au point isoélectrique à un pH de 5,5 : cette insuline n'est pratiquement plus utilisée que pour les cures de SAKEL.

L'insuline ordinaire, dans le traitement du diabète, est utilisée sous forme cristallisée (ABEL, HARRINGTON et SCOTT), cristallisation facile à obtenir dans un milieu contenant des traces de zinc.

La cristallisation de l'insuline a permis d'obtenir un produit pur, par cristallisations successives et d'une constante efficacité. La molécule d'insuline, d'un poids moléculaire de

6.000, renferme tous les acides aminés, en dehors de la méthionine, du tryptophane et de l'oxyproline, groupés en quatre chaînes identiques, deux à deux, reliées par le groupe S.S d'une molécule de cystéine (SANGER).

L'étalon international actuellement en vigueur a permis de définir l'unité clinique d'insuline (1952) : activité hypoglycémiante de 0,04082 milligramme de la substance étalon. Les insulines cristallisées doivent donc titrer 24,5 unités par milligramme, mais la plupart des insulines ne titrent que 22 unités par milligramme.

Le titrage le plus précis est fait sur le lapin et l'unité physiologique définie comme la quantité d'insuline abaissant la glycémie d'un lapin de deux kilogrammes, à jeun depuis 24 H., en cinq heures au niveau de 0,45 g pour 1.000. Cette unité fut remplacée par l'unité clinique ultérieurement = 1/3 de l'unité physiologique.

Rappelons que le pancréas d'un sujet normal contient en moyenne 1,7 unité d'insuline contre 0,4 pour le pancréas de diabétiques et que les besoins en insuline d'un sujet normal sont d'environ 40 U. d'insuline au maximum par jour.

L'insuline ordinaire se présente commercialisée en flacons réservoirs de 5 ou 10 cm3 titrés à 20 ou 40 unités par cm3.

Il existe cependant dans le commerce des ampoules de 1 cm3 renfermant 5, 10 ou 20 unités par ampoule (Endopancrine 5, 10 ou 20 ; insuline Choay 5, 10 ou 20 unités.

En France, on peut donc trouver dans le commerce :
-Endopancrine 20 ou 40 U internationales par ml, en tubes de 5 ou 10 ml,

- Insuline Choay à 20 ou 40 U par ml en flacons de 5 et 10 ml,
- Insuline Vitrum à 40 U par ml, en flacons de 10 cm3
- Insuline Novo à 20 ou 40 U,par ml, en flacons de 10 ml.

L'insuline est administrée par voie parentérale sous la forme d'injection sous-cutanée, voie habituelle, exceptionnellement par injection intra-musculaire lorsqu'il survient, par intolérance locale du tissu cutané, des accidents, ou par voie intra-veineuse, dans le début du traitement du coma diabétique ou de certaines grandes insulino-résistances.

Dans l'ensemble, suivant la voie d'injection, la chute de la glycémie est plus lente et l'action plus longue pour la voie sous-cutanée que pour la voie intra-musculaire et la voie intra-veineuse : l'injection sous-cutanée donne une hypoglycémie d'une durée totale de huit heures et dont l'acmé se place à la dixième heure contre respectivement 100 et 25 minutes pour l'injection intra-veineuse.

Soulignons que l'injection d'insuline ordinaire doit être faite 15 minutes au maximum avant la prise alimentaire.

2. Insulines à action prolongée

Les insulines à action prolongée, improprement appelées insulines-retard, se présentent toutes titrées à 40 U/cm3, leur action prolongée relevant de modifications d'ordre chimique.

On peut distinguer :

1 - Les Insulines protamine zinc (HAGEDORN) spécialisées sous les noms de :

- Endopancrine zinc -protamine en flacons de IO ml.
- insuline zinc-protamine CHOAY en flacons de 5 ml.
- insuline zinc-protamine Novo ou Vitrum en flacons de IO ml.

Cette insuline se présente sous l'aspect d'un liquide opalescent nécessitant avant usage l'agitation lente pour obtenir un mélange homogène : son pH varie de 7,1 à 7,3. L'action hypoglycémiante théorique ne commence qu'à la quatrième heure et se prolongerait 24 heures.

Notons que cette insuline présente un excès de protamine, ce qui expose, lors de l'emploi de mélanges ou mixtures d'insuline protamine zinc + insuline ordinaire, à la protaminisation d'une certaine quantité d'insuline ordinaire c'est-à-dire à sa transformation en insuline-retard.

2. Pour remédier à la lenteur d'action du début de l'insuline - protamine-zinc, fut préparée, sous la direction du même HAGEDORN, une nouvelle insuline purifiée au pH 7,2 dans les proportions de 0,5 mg de protamine pour cent unités d'insuline : c'est l'insuline dite N.P.H. 50, dont l'action débute 90 minutes après l'injection et se prolongerait pendant 20 heures. Elle est spécialisée en France sous le nom d'Endopancrine protamine NPH et livrée en flacons de 5 ml.

3. Par l'attaque de la molécule d'insuline ordinaire par un isocyanate, HALLAS-MOLLER obtint le blocage partiel de certains groupes d'acides aminés libres et une insuline à action lente et prolongée, l'iso-insuline. Le mélange de celle-ci avec une certaine proportion d'insuline ordinaire fournit la Di-insuline qui se présente sous forme de :

de Di-insuline 50 renfermant à parties égales ces deux variétés d'insuline ;
De Di-insuline 25 renfermant 25% d'insuline ordinaire pour 75% d'iso-insuline, commercialisée par Novo en tubes de 10 ml.

Du fait de leur composition les Di-insulines ont une action

précoce, liée à l'insuline ordinaire, et prolongée du fait de l'Iso-insuline, mais ne dépassant pas douze heures, d'où la nécessité de les prescrire en deux injections à douze heures d'intervalle.

4. Récemment, un nouveau type d'insuline lente a été mis au point par HALLAS-MOLLER et ses Collaborateurs : les insulines au zinc ne contenant pas de protamine, la durée d'action dépend de la nature des cristaux et du caractère amorphe ou cristallisé de l'insuline. L'action est d'autant plus longue que les cristaux sont plus volumineux, pouvant atteindre 24 H ou plus, alors que sous sa forme amorphe (bien qu'il s'agisse d'un produit obtenu à partir d'une solution d'insuline cristallisée) la durée d'action oscille entre 12 et 16 H. Ces insulines, étant préparées avec de l'acétate comme tampon, ne peuvent être mélangées avec d'autres variétés d'insulines lentes préparées avec les tampons à base de phosphate ou de citrate habituellement utilisés. Elles renferment 2 mg de zinc pour 1.000 U. et sont au pH de 7,2. Elles ont été commercialisées par Novo sous trois formes en flacons de IO ml :

- la forme amorphe ou semi-lente
- la forme cristallisée ou ultra-lente
- la forme mixte ou lente contenant 30% d'insuline amorphe et 70% d'insuline cristallisée.

La forme mixte est spécialisée en France également sous le nom de "Endopancrine zinc retard" en flacons de 5 et IO ml.

Bien que tous ces types d'insuline à action lente marquent un progrès vers la préparation idéale, véritablement physiologique, d'une insuline libérée dans l'organisme au prorata des besoins, ils ne réalisent pas encore des préparations couvrant régulièrement ou entièrement les besoins glycémiques journaliers chez tous les malades.

TECHNIQUE DES INJECTIONS.

On utilisera une seringue spécialement graduée pour l'insuline employée, afin d'éviter des erreurs de dosage si courantes avec des seringues banales ; c'est-à-dire que pour l'insuline ordinaire à 20 U par ml, la seringue sera de I ou 2 ml, graduée à 20 U par ml, et que pour les insulines ordinaires à 40 U par ml ou pour des insulines lentes, les seringues devront être de I ou 2 ml, graduées à 40 U par ml ; chaque division correspond ainsi toujours à une unité de l'insuline prescrite.

Les aiguilles seront fines, courtes, aiguilles pour injections sous-cutanées ou intra-dermique, évitant ainsi au maximum la sensation douloureuse de la piqûre.

La seringue sera individuelle de façon à éviter la transmission d'un sujet à l'autre d'un virus ictérigène : il n'y aura donc pas d'inconvénients à ne pratiquer la stérilisation par ébullition durant quatre minutes dans de l'eau distillée qu'une à deux fois par mois, le matériel d'injection étant conservé dans l'alcool absolu ou tout autre liquide antiseptique. Dans le commerce il existe des étuis, type stylographe, en métal ou matière plastique, ou de petites trousses de poche contenant à la fois un étui de ce genre, éventuellement un auto-piqueur et la place nécessaire pour l'insuline et du coton.

L'injection se fera en un point quelconque du corps facilement accessible ; on utilisera en général des régions crurale, brachiale, sous-ombilicale ou fessière.

Il y a intérêt à varier à chaque injection l'emplacement de la piqûre pour éviter les petits incidents locaux (durcissement de la peau, atrophie ou hypertrophie graisseuse).

Pour prélever l'insuline, après désinfection à l'alcool du capuchon du tube d'insuline, on perfore avec une aiguille le caoutchouc et on y adapte la seringue à insuline préalablement remplie d'une quantité d'air correspondant au volume à prélever ; on chasse l'air dans le flacon d'insuline que l'on renverse légèrement et on aspire ainsi aisément l'insuline nécessaire.

On retire d'un coup sec la seringue montée, on chasse l'excès éventuel d'air en maintenant la seringue vers le haut, on change d'aiguille. L'injection est prête.

La région choisie étant désinfectée avec un antiseptique, on saisit la peau entre le pouce et index de la main gauche, on la plisse légèrement et on pique obliquement d'un coup sec au pli ainsi fait. On pousse le liquide complètement et à nouveau d'un coup sec, on retire l'aiguille et seringue ; on désinfecte en massant légèrement le lieu de l'injection.

Pour les personnes maladroites ou pusillanimes et qui ne peuvent recourir à une tierce personne pour pratiquer la piqûre, l'appareil auto-piqueur doit être appliqué à l'endroit choisi et préalablement désinfecté.

Quand il y a lieu de pratiquer une injection mixte d'insuline ordinaire et d'insuline retard, si on préfère ne pas procéder au mélange des diverses insulines ou si celui-ci est contre-indiqué, il suffira, pour éviter de multiples piqûres, d'injecter isolément chaque insuline en laissant l'aiguille en place mais en faisant varier sa profondeur ; chaque insuline se trouvera ainsi injectée à un niveau différent.

CONDUITE DU TRAITEMENT INSULINIQUE

Equilibration par insuline ordinaire.

Il est préférable d'équilibrer rapidement le malade avec l'insuline ordinaire ; le mieux est de commencer par injecter IO U d'insuline ordinaire I0 à 20 minutes avant chacun des trois repas. Tous les 3 jours (il faut tenir compte du temps nécessaire au malade pour éliminer le sucre entreposé dans ses tissus) on recherche le sucre séparément dans trois lots d'urine, c'est-à-dire :

- entre le petit déjeûner et le déjeûner (1er lot)
- entre le déjeûner et le dîner (2ème lot)
- entre le dîner et le petit déjeûner (3ème lot)

Tant que le premier lot renferme du sucre, on augmente de 2 à 4 U la première piqûre ; tant que le 2e lot renferme du sucre, on augmente de 2 à 4 U la 2e piqûre et tant que le 3e lot renferme du sucre on augmente de 2 à 4 U la 3e piqûre. On arrive ainsi très facilement et par tâtonnements à désucrer complètement le malade.

En cas de malaises répétés, on réduit de deux unités la piqûre qui précède leur apparition.

A ce moment, on mesure la glycémie à jeun ; si elle est inférieure à 1,20 g on peut considérer le résultat comme satisfaisant.

Si la glycémie à jeun dépasse I,20 g, on ajoutera à la 3e injection une dose croissante d'insuline Protamine-Zinc (4 à 8 U) jusqu'à ce que la glycémie à jeun soit devenue normale.

Cette méthode très simple donne d'excellents résultats.

- Substitution par l'insuline-retard

Mais pour diminuer le nombre des injections, le mieux est d'essayer alors de remplacer les trois injections quotidiennes d'insuline ordinaire par une seule injection d'insuline protamine Zinc.

On peut procéder de la façon suivante :

a) On commence par supprimer la 3e injection et l'on mélange à la 1ère injection une dose d'insuline-Protamine-Zinc égale aux 2/3 de la dose supprimée.

Si tout va bien, au bout de huit jours on supprime la 2ème injection et l'on ajoute à la 1ère injection un nouveau supplément d'insuline-Protamine-Zinc égal aux 2/3 de cette 2ème injection supprimée.

Si aucun malaise ne survient, au bout de huit jours, on peut remplacer la dose d'insuline ordinaire de la 1ère injection par une dose d'insuline-Protamine-Zinc égale aux 2/3 de sa valeur ; on arrive donc à faire une seule injection d'insuline-Protamine-Zinc le matin.

b) On peut également faire le remplacement plus progressivement : pour cela, on commence par ajouter à l'injection matinale ordinaire une injection de 12 U d'insuline-Protamine-Zinc, et on diminue de 18 U (soit 1/3 en plus) la quantité d'insuline ordinaire de la piqûre la plus éloignée, c'est-à-dire celle du soir et s'il y a lieu de celle de midi ; tous les 3 jours on augmentera, sauf malaise, de 2 U l'insuline-protamine-Zinc et on abaissera de 4 U l'insuline ordinaire si c'est possible ; on arrivera ainsi à une injection unique d'Insuline-Protamine-Zinc.

On réussit ainsi à équilibrer de grands diabétiques, sans malaises et sans glycosurie, avec 60 U. ou plus d'insuline-Protamine-Zinc par jour, mais les incidents sont fréquents, nécessitant le contrôle de la glycémie à jeun et dans le cours de la journée.

Très souvent d'ailleurs, il n'est pas possible d'administrer uniquement l'insuline-Protamine-Zinc. En sus de l'injection d'insuline-Protamine-Zinc pratiquée le matin, avant le petit déjeûner, on est obligé de laisser persister une ou deux injections d'insuline ordinaire que l'étude de la glycosurie dans les trois lots d'urine permettra de placer avant le petit déjeûner ou le déjeûner ou le dîner, ou de recourir à une autre insuline retard associant un effet à la fois plus précoce et plus étalé dans le temps : insuline Protamine cristallisée NPH, insuline au Zinc ou di-insuline.

- Equilibration par l'insuline retard.

Lorsque le diabète semble peu sévère et la dose d'insuline à utiliser moyenne, le plus simple est de commencer par une injection quotidienne de 12 U (la plus petite dose active) d'insuline-Protamine-Zinc, que l'on place le matin entre 8 et 9 heures.

Tous les trois jours, comme ci-dessus, on recherche le sucre séparement dans les trois lots urinaires.

Tandis que les trois lots renferment du sucre on augmente chaque fois de 2 U la dose d'insuline-Protamine-Zinc.

Au fur et à mesure des augmentations, deux éventualités peuvent se présenter : la plus favorable sera la disparition du sucre simultanément dans les 3 lots. Il suffira alors de mesurer la glycémie à jeun : si elle n'excède pas 1,20 g, l'on s'en tiendra aux taux d'insuline-Protamine-Zinc atteint ; si elle dépasse I,20 g, on augmentera de 2 U tous les huit jours la dose d'Insuline-Protamine-Zinc jusqu'à ce que le chiffre de la glycémie ne dépasse pas 1,20 g.

La 2ème éventualité sera que le sucre disparaisse dans l'un des trois lots et persiste dans les autres. Si le lot sucré est le premier, il suffira de mélanger à l'injection d'insuline-Protamine-Zinc une dose croissante d'insuline ordinaire jusqu'à ce que le ler lot soit désucré (5 à 10 U suffisent le plus souvent) ; si le lot qui reste sucré est le 2ème ou le 3ème, on essaiera de déplacer les hydrates de carbone du déjeuner ou du dîner (le pain en particulier) pour les reporter au petit déjeûner, ce qui permettra d'augmenter sans risque la dose d'insuline-Protamine-Zinc. Si cette pratique se révélait infructueuse, il faudrait se résigner à placer une injection d'insuline ordinaire avant le déjeûner si c'est le 2ème lot qui reste sucré, ou avant le dîner si c'est le 3ème lot qui reste sucré. On évitera autant que faire se peut, ces multiples injections ; dans le diabète banal on peut presque toujours s'en tenir à la seule Insuline-Protamine-Zinc.

- Equilibration par mélanges ou mixtures d'insulines.

Ainsi que nous l'avons signalé ci-dessus, l'équilibre de certains diabètes plus ou moins sévères ne peut être obtenu avec une seule injection journalière d'une insuline retard. Dans ces cas pour parfaire l'équilibre, on sera amené à combiner la prescription d'une certaine quantité d'insuline ordinaire à une certaine quantité d'insuline retard.

La proportion entre ces deux variétés d'insuline ne peut être fixée arbitrairement ; habituellement, en France, la proportion d'insuline retard sera plus importante que celle de l'insuline ordinaire.

L'étude des glycosuries fractionnées permettra suivant la persistance de la glycosurie de fixer le mélange à effectuer.

Lorsque l'injection matinale de l'insuline-Protamine-zinc

laisse subsister une glycosurie matinale ou lorsque son augmentation ne peut se faire par suite de la survenue d'accidents hypoglycémiques dans l'après-midi ou la nuit, on sera obligé d'adjoindre une certaine quantité d'insuline ordinaire le matin. Tous les deux jours, tant que persistera la glycosurie, on augmentera de deux unités l'insuline sans modifier la dose d'insuline-Protamine-zinc.

Dans le cas d'un diabète très sévère où l'apparition de manifestations hypoglycémiques interdiraient cette augmentation avant désucration des urines de l'après-midi ou de la nuit, on serait obligé d'ajouter une injection d'insuline ordinaire avant le déjeûner ou avant le dîner, ce qui enlève en fait tout intérêt pratique à l'utilisation d'une insuline retard type insuline-protamine-zinc.

Pour obvier à ce grave inconvénient, on pourra remplacer l'insuline-protamine-zinc classique par l'insuline protamine cristallisée NPH dont le début d'action plus précoce, l'acmé d'effet moins tardif et la durée d'action raccourcie, réalisent une action comparable à celle d'un mélange d'insuline-protamine-zinc et d'insuline ordinaire. Cependant il est parfois nécessaire de renforcer son action par une petite quantité d'insuline ordinaire, si on ne peut obtenir la désucration des urines du matin, ou par une petite quantité d'insuline-protamine-zinc, si la désucration des urines de la nuit n'est pas obtenue. Certains auteurs recourent même à un mélange de ces trois variétés d'insuline. En pratique la combinaison insuline NPH + insuline-protamine-zinc nous semble une des meilleures formules d'équilibration.

Le remplacement de ces insulines protamine par une mixture d'insulines au zinc propre au malade peut être réalisé, à la demande, en mélangeant forme amorphe ou semi-lente et forme cristallisée ou ultra-lente dans des proportions convenables, lorsque la

forme commercialisée mixte (1/3 de la première et 2/3 de la seconde) ne donne pas une désucration suffisante dans la journée complète.

En résumé, sauf cas tout-à-fait exceptionnels, on doit arriver par l'emploi judicieux des diverses insulines commercialisées à réaliser un équilibre parfait du cycle glycémique nycthéméral.

ACCIDENTS DE L'INSULINOTHERAPIE

MANIFESTATIONS LOCALES.

Mises à part les fautes d'asepsie (abcès), nous signalerons la possibilité, au niveau du point d'injection, de démangeaisons ou de nodules plus ou moins douloureux, mais transitoires, liés semble-t-il à la marque même d'insuline utilisée : le simple changement d'insuline fait en général disparaître ces manifestations.

La lésion la plus gênante mais qui ne se manifeste que chez l'enfant ou la femme, est réalisée par les manifestations lipodystrophiques.

Il s'agit de l'apparition au lieu d'injection, parfois même à distance, de plages d'atrophie graisseuse ou de surcharge graisseuse, formant dans quelques cas rares d'association des deux variétés, un véritable capitonnage du tissus cellulaire sous-cutané.

Elles se manifestent dans tous les types de diabète avec toutes les insulines, leur apparition semblant en rapport avec la dose injectée et la répétition au même lieu de l'injection.

D'installation lente et progressive, l'hypertrophie précédant souvent l'atrophie, leur intérêt réside dans le retentissement sur l'équilibre du diabète, du fait de la résorption et de l'utilisation variables de l'insuline injectée.

Pour éviter leur production, il est bon de recommander aux malades, comme nous l'avons indiqué, de varier au maximum les

points d'injection et de ne jamais injecter en un même point des doses trop élevées d'insuline.

A titre curatif on a proposé d'utiliser dans les zones atrophiées de l'insuline-subtosan (ce qui corrige partiellement les difformités) ou de mélanger l'insuline à de l'hyaluronidase (ce qui facilite la diffusion de l'insuline)

MANIFESTATIONS GENERALES.

Les incidents généraux sont de deux ordres, allergiques et hypoglycémiques, les premiers étant seuls propres à l'insulinothérapie, les seconds s'observant avec tout médicament hypoglycémiant.

a. Allergie à l'insuline :

Liée à la nature protidique de l'insuline, ces accidents peuvent être locaux ou généraux.

Sous le nom d'accidents locaux on décrit la tuméfaction rouge, douloureuse, parfois prurigineuse qui se développe au lieu d'injection soit immédiatement, soit dans le délai de six à douze heures, atteignant son maximum vers la 24ème heure, pouvant persister de 1 à 7 jours. Ces incidents peuvent céder spontanément au bout de 2 à 4 semaines ou nécessitent le changement de marque d'insuline.

Les accidents généraux, de types divers, consistent en urticaire plus ou moins généralisé, parfois en un oedème de QUINCKE de degré variable, rarement en un tableau de grand choc anaphylactique.

Dans la très grande majorité des cas, ces accidents paraissent liés à des impuretés entrainées avec l'insuline au cours de

sa préparation (l'utilisation d'insuline purifiée par cristallisations successives entrainant leur disparition) ou à l'origine animale (bovine, ovine ou porcine) de l'insuline utilisée.

On utilisera dans ces cas une insuline d'une autre marque ou d'un autre type et dans les cas, heureusement rares, d'échec complet, il faudra recourir à la désensibilisation par la méthode classique de la concentration progressive de soluté d'insuline, en commençant par injecter 1cm3 d'une solution ne contenant qu'un millième d'unité par centimètre cube (JOSLIN et MARBLE).

b. Incidents liés à l'hypoglycémie :

Manifestations bénignes

Ce sont les réactions de beaucoup les plus fréquentes ; en pratique tout malade traité en a présenté à des degrés divers.

Avec l'insuline ordinaire ou les sulfamides hypoglycémiants, ces accidents sont facilement reconnaissables, se traduisant essentiellement par :

- sensation de fatigue ou d'anxiété vague : tête lourde, tremblement plus ou moins marqué des mains,
- faim vive, féroce, impérieuse,
- sueurs profuses,
- pâleur puis rapidement rougeur,
- changement du caractère, surtout net chez l'enfant, irritabilité ou apathie suivant qu'il s'agit d'un enfant calme ou nerveux,
- troubles de la vue, sensation de brouillard,
- troubles de la démarche, prenant un caractère ébrieux.

Avec les insulines retard, les troubles peuvent être moins nets et plus brutaux : tout changement de caractère doit attirer l'attention, surtout si sa répétition comporte un horaire régulier.

L'exagération de ces divers phénomènes peut entraîner des accidents dans la sphère nerveuse, qui tous présentent un caractère anamnestique :

- crises d'excitation ou de dépression, convulsions surtout chez l'enfant.
- hémiplégie, transitoire chez l'adulte en général, définitive en règle chez le vieillard à la faveur de l'existence de lésions vasculaires antérieures.
- troubles aphasiques plus ou moins prononcés.

Tous ces accidents cèdent à la prise d'une certaine quantité d'hydrates de carbone : sucre, boissons sucrées, jus de fruits, etc...

Manifestations graves : coma hypoglycémique.

Elles se résument dans le coma hypoglycémique.

Précédé parfois par l'une quelconque des manifestations bénignes décrites ci-dessus et dont on n'a pas tenu compte, il débute brutalement et donne lieu à un coma profond, total, calme. Les réflexes tendineux sont faibles mais existent, les réflexes pupillaires sont normaux et, fait capital, à peu près constant, on note l'existence d'un signe de BABINSKI bilatéral.

Le phénomène biologique capital réside dans la constatation d'une glycémie anormalement basse, au-dessous de 0,50 g.

Par contre, les examens d'urines, qui classiquement ne renferment ni sucre ni acétone, éléments essentiels pour éliminer le coma acido-cétosique diabétique, peuvent cependant déceler la présence de ces deux corps en proportion modérée (le sucre ayant été excrété à la période pré-comateuse, les corps cétoniques sous la dépendance du choc hypoglycémique lui-même) ; quant à la réserve alcaline, elle est variable, en général normale ou supérieure à la normale.

La thérapeutique réside en l'injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique ou mieux d'un mélange de I/3 de sérum hypertonique pour 2/3 de sérum isotonique.

Causes des accidents hypoglycémiques.

Pour nous résumer, la cause essentielle de ces manifestations est un surdosage absolu ou relatif de la thérapeutique ; en dehors d'une invraisemblable mais parfois réelle erreur de prescription de la part du médecin, il s'agit le plus souvent d'une erreur du malade ou de l'infirmière : confusion dans le dosage de l'insuline employée, méprise dans la forme d'insuline utilisée et surtout erreur matérielle dans la quantité d'insuline prélevée avec la seringue.

Dans d'autres cas ce sont des facteurs épisodiques :
- erreurs alimentaires, soit du fait de l'absorption d'une quantité insuffisante de glucides dans la journée ou à l'un des repas (mauvaise répartition), absorption trop différée de la ration hydrocarbonée après l'injection,

- exercices musculaires intempestifs ou non compensés par une ration supplémentaire hydro-carbonée,

- non absorption d'un repas par vomissements ou par diarrhée.

Pratiquement, soulignons également l'augmentation passagère de la sensibilité à l'insuline à l'époque des règles chez la femme ou à l'époque des vacances, lors d'un changement climatique.

CHAPITRE IV

LE TRAITEMENT DU DIABETE SUCRE PAR LES HYPOGLYCEMIANTS DE SYNTHESE

Il y a maintenant plus de quinze ans que les hypoglycémiants de synthèse sont utilisés dans le traitement du diabète sucré. Ce traitement est désormais relativement bien codifié grâce aux connaissances actuelles de leur mécanisme d'action et à un empirisme qui repose sur plusieurs années de recul.

Deux séries de corps sont offertes au clinicien, les sulfamides hypoglycémiants et les biguanides.

HISTORIQUE

C'est presque simultanément en 1956 que ces deux séries de drogues, pourtant bien différentes, ont été mises à la disposition du thérapeute. Et pourtant, elles avaient été étudiées au point de vue expérimental depuis beaucoup plus longtemps.

- Les sulfamides hypoglycémiants :

sont isolés depuis 1942, grâce aux constatations cliniques de JANBON de Montpellier et aux travaux de LOUBATIERES. Utilisant chez des typhiques le p-amino-benzène-sulfamido - isopropyl-thiodiazol ou 22 54 RP, JANBON constata chez certains sujets traités des symptômes rappelant des accidents hypoglycémiques. LOUBATIERES entreprend l'étude pharmaceutique de ce corps, démontre son action

hypoglycémiante du point de vue expérimental et dès cette période, envisage son utilisation dans le traitement de certains diabètes sucrés.

Différents corps de la série sont successivement étudiés, mais leur maniement chez l'homme s'avère délicat. Dès 1946, l'ensemble des travaux de LOUBATIERES permettait d'envisager une ère nouvelle dans le traitement du diabète. L'essentiel est démontré sur le mode d'action des sulfamides hypoglycémiants.

En 1955 , en Allemagne, FRANKE et FUCHS, AHCELIS et BERTRAM publièrent les résultats d'études pharmacologiques et cliniques d'un autre corps sulfamidé, très bien supporté chez l'homme, le BZ 55 ou Glybutamide commercialisé en France sous le nom de Glucidoral. En même temps, un autre groupe de chercheurs allemands rapportaient des résultats similaires obtenus avec un autre dérivé sulfamidé, le D 880 commercialisé sous le nom de Dolipol. Tous les autres sulfamides hypoglycémiants sont des dérivés soit de la Sulfanylyl-thiodiazol ou 22 54 RP étudié par LOUBATIERES, soit de l'arylsulfonylurée.

- Les dérivés guanidiques :

sont connus depuis beaucoup plus longtemps pour leur action hypoglycémiante grâce aux travaux de WATANABE en I9I8. En 1921, FRANKE reproduit chez l'animal par l'administration de dérivés de la guanidine, des convulsions hypoglycémiques. Des tentatives thérapeutiques chez l'homme avaient été faites en I926 avec la synthéline, mais en raison de la toxicité de cette substance, le produit fut abandonné. Cependant, dès cette période, HESSE et TAUBMANN montrèrent que parmi tous les dérivés toxiques, il en était un, le diméthylguanylguanidine qui conservait son pouvoir hypoglycémiant tout en étant dépourvu de toute toxicité.

Ce n'est que beaucoup plus tard en 1955, que des recherches

furent reprises par HOLLUNGER et CREUTZFELD. Presque parallèlement furent étudiés des corps qui s'avérèrent très efficaces dans le traitement du diabète, l'un aux USA par UNGAR, le phénéthyl-biguanide, actuellement commercialisé en France sous le nom d'Insoral, l'autre en France par STERNE, le diméthyl-guanylguanidine, commercialisé sous le nom de Glucophage. Un troisième corps fut par la suite isolé en Allemagne, le n-buthyl-biguanide (non commercialisé en France).

LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

- Nomenclature - pharmacologie.

Le médecin possède à l'heure actuelle toute une gamme de sulfamides hypoglycémiants plus ou moins puissants mais dont le mécanisme d'action est identique. Et ceci doit être retenu en raison des déductions pratiques qui en découlent.

On peut séparer ces produits en trois groupes :

- les dérivés de la sulfanylyl-thiodiazol
- les dérivés de l'arylsulfonylurée
  et la glycodiazine ou benzène sulfamido-éthoxy-pyridine.

a. Les dérivés du sulfanylyl-thiodiazol

Ces corps dérivent de la série originale étudiée en France dès 1942 par LOUBATIERES. Le premier de la série le 22 54 RP n'est plus utilisé en clinique, seul fut commercialisé sous le nom de Glypasol le 22 59 RP ou Glybuthiazol. Les doses actives sont assez élevées, 3 g par jour, soit 6 comprimés dosés à 0,50 g. La durée d'action est assez brève aussi le corps doit-il être pris à doses fractionnées. Il est parfois assez mal supporté du point de vue digestif. Le 1324 An est un produit à action retard bien supporté sur le plan digestif.

b. Les dérivés de l'aryl-sulfonylurée.

Ils comprennent presque la totalité des substances sulfamidées hypoglycémiantes actuellement utilisées en clinique. Tous ces corps ont en commun la structure aryl-sulfonylurée, les variantes portant uniquement sur les substitutions opérées sur le noyau benzénique et sur l'azote uréique.

Ces différentes substitutions conféreront à chacun d'eux leurs propriétés particulières, leur rapidité d'action hypoglycémiante, leur vitesse d'élimination, etc... La présence d'une substitution en R sur le noyau benzénique n'est pas nécessaire. Le Phenbutamide en est dépourvu et est hypoglycémiant.

Les nombreux dérivés de l'aryl-sulfonylurée constituent une famille clinique très homogène. Il n'est donc pas surprenant qu'ils agissent par un même mécanisme, qu'ils produisent qualitativement les mêmes effets, et qu'ils soient actifs dans les mêmes cas cliniques.

Les substitutions opérées en R et R' à chaque extrémité de la molécule interviennent pour modifier les propriétés pharmacologiques et influencer leur métabolisme, la durée et la puissance de leur action.

- Relation entre structure et activité :

- Le radical R.

La présence d'une substitution sur le noyau benzénique n'est pas nécessaire (Phenbutamide), mais on constate que les dérivés les plus actifs portent une substitution en position para. La nature des substituants en R est capitale, les groupements les plus favorables étant les radicaux :

- méthyle (Tolbutamide-Tolcyclamide-Tolazamide)
- amine (Carbutamide)
- Cl ou Br (Glypinamide)

A noter que les dérivés para-aminés (carbutamide) sont antimicrobiens.

Par contre, si on greffe en R un carboxyde, un hydroxy-phénolique, un NO2 ou un hydroxyméthyle, la molécule devient inactive.

Le Radical R'

La nature et la longueur de la chaîne carbonée aliphatique substituée en R' a une grande importance :

- le dérivé méthylé (CH2) est inactif,
- avec un radical éthyle, l'activité apparait,
- elle est maxima pour des chaînes de 3 à 6 atomes de carbone (butyle, propyle, chlorpropamide, métahexamide),
- elle diminue progressivement et disparaît quand la chaîne atteint 10 ou 12 atomes de carbone,
- des cycles saturés sont actifs : cyclo-hexyle, acétohexamide, tolcyclamide, hexahydro-azpinyl, tolazamide.

- Métabolisme :

Rapidement absorbés, à la faveur de l'alcalinité du milieu intestinal, les sulfamides subissent au cours de leur passage dans l'organisme des modifications plus ou moins profondes, certains de leurs métabolites gardant du reste une activité hypoglycémiante.

Tous ces corps sont solubles dans l'eau et leur toxicité est très faible. Les doses léthales 50 par voie digestive sont nettement en dessous de 1 g/kg ; l'administration répétée à l'animal n'a entraîné aucune altération irréversible des organes. Leur principale voie d'élimination est le rein. D'une façon générale

la clearance de leur forme active est faible, inférieure I0 ml/mn en raison de leur fixation réversible sur les protéines plasmatiques qui diminue leur taux de filtration glomérulaire. La lente élimination de ces corps favorise leur durée d'action. Les métabolites sont, par contre, rapidement éliminés.

Voyons rapidement les principales de ces substances :

1. Le Glucidoral

Le Glucidoral ou Carbutamide ou Glybutamide est un dérivé aminé qui se présente sous forme de comprimés dosés à 500 mg. Son action est instantanée-retard, elle débute précocement et se prolonge plus de 24 h.

Le produit subit dans l'organisme une lente acytélation de sa fonction amine, la forme acétylée qui ne représente guère plus de I0% de l'ensemble du produit est rapidement éliminée par le rein et est inactive.

2. Le Dolipol.

Le Dolipol ou Tolbutamide est un dérivé méthylé qui se présente sous forme de comprimés dosés à 500 mg. Son action est instantanée mais de durée assez courte.

Il subit dans l'organisme une oxydation de son radical - méthyle en carboxyle acide. Le métabolite est ici totalement inactif et est rapidement éliminé par le rein à l'état solidifié. En raison de sa très faible solubilité, il précipite lorsqu'on acidifie les urines, et peut être à l'origine de fausses réactions positives de l'albumine urinaire.

3. Le Diaperos.

Le Diaperos ou Phenbutamide est un dérivé ne présentant aucune substitution sur la chaine benzénique. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 500 mg.

Son action est rapide et assez prolongée.

4. Le Diabinèse.

Le Diabinèse ou Chlorpropamide est un dérivé chloré. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 250 mg. Il ne subit dans l'organisme aucune transformation et est éliminé sous forme active.

5. L'isodiane.

L'Isodiane ou métahexamide est un dérivé méthylé en para et aminé en méta avec un noyau cyclo-héxylique greffé sur le groupement urée. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 50 mg.

Son mode d'élimination est assez complexe ; en raison de l'existence d'un groupement aminé aromatique, il n'est éliminé que très lentement. Au bout de 24 h, 50% du produit seulement est éliminé dans les urines. Le pouvoir hypoglycémiant est particulièrement marqué et sa toxicité très faible (dose léthale 50 par voie sous-cutanée est de 0,97 g/kg chez la souris) son action est assez prolongée.

6. Le Diaboral

Le Diaboral ou Tolcyclamide présente sur le noyau benzénique un seul groupement méthylé et un noyau cyclo-héxylique greffé sur le groupement urée. Les comprimés sont dosés à 500 mg. Il est éliminé très rapidement en presque totalité dans les urines, sans modifi-

cations chimiques de la chaîne cyclo-hexylique C6H11, le groupement méthylé semblant subir une oxydation.

7. Le Daonil, l'Euglucan (Glibenclamide) sont présentés en comprimés à 5 mg ; l'activité hypoglycémiante est rapide et lentement dégressive (12 h.). Ils sont en général très bien tolérés.

c. Nouvelles substances hypoglycémiantes non dérivées de sulfonylurées.

Le benzène-sulfamido-méthoxy-éthoxy-pyridine ou glycodiazine (glyconormal)

Il s'agit d'une substance sulfamidée, mais non dérivée de la sulfonylurée, ne possédant pas de groupement aminé en position para et par conséquent dépourvue de toute activité anti-bactérienne.

Durée d'action et pouvoir hypoglycémiant des différents sulfamidés hypoglycémiants :

La durée d'action de ces différents médicaments dépend à la fois de la vitesse à laquelle ils sont inactivés par l'organisme et de la rapidité avec laquelle ils sont éliminés par le rein. Elle dépend donc de la demi-vie biologique de ces substances, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que leur concentration sanguine s'abaisse à 50%.

Le pouvoir hypoglycémiant de ces corps est la résultante de la durée de la demi-vie et de l'activité propre du sulfamide. Il est calculé en comparaison avec celui du tolbutamide pris comme égal à l'unité.

TABLEAU I

SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

Nom commercial	Nom chimique	Posologie journalière	Présentation Comprimé
Daonil	Glibenclamide	1/2 à 3 c	5 mg
Diabinèse	Chlorpropamide	1/2 à 4 c	250 mg
Diaboral	1 Cyclo-hexyl 3 p-toluène sulfonurée	1/2 à 4 c	500 mg
Diamicron	Gliclazide	1 à 3 c	80 mg
Diaperos	Phenbutamide	2 à 5 c	500 mg
Dolipol	Tolbutamide	1 à 6 c	500 mg
Euglucan	Glibenclamide	1/2 à 3 c	5 mg
Glucidoral	Glybutamide	1 à 6 c	500 mg
Gludiase	Désaglybuzole	1 à 3 c	250 mg
Glutril	Glibornuride	1 à 3 c	25 mg
Glyconormal	Glycodiazine	1 à 3 c	500 mg
Gondafon	Glycodiazine	1 à 3 c	500 mg
Isodiane	Métahexamide	1 à 4 c	50 mg
Tolglybutamide	Tolbutamide	1 à 6 c	500 mg

- Les substances à demi-vie relativement courte :

Inférieure à 10 heures dont l'action est assez fugace, ce sont le Glycodiazine, le Tolbutamide et le Tolcyclamide.

Ces corps doivent donc être administrés de façon fractionnée au cours de la journée, en 3 prises quotidiennes. Les risques d'accumulation sont ici particulièrement minimes .

Aussi ces produits seront-ils indiqués dans les cas où il existe des signes d'insuffisance rénale par exemple quand il existe un syndrome de KIMMELSTIEL - WILSON avec insuffisance rénale.

- les substances à demi-vie relativement longue :

Supérieure à 24 H. dont l'action est prolongée : Phenbutamide, Glyhexylamide, Glybutamide, Chlorpropamide, Desaglybutol. Ici une seule prise quotidienne, le matin au petit déjeûner est suffisante. Mais il existe des risques d'accumulation et d'hypoglycémie prolongée.

Les taux efficaces de sulfamidémie par litre de plasma sont pour le Glybutamide de 140 à 200 mg, de 200 mg pour le Tolbutamide, de 50 à 150 mg pour le Chlorpropamide, de 30 à 50 mg pour le Glyhexylamide.

MECANISMES D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS.

De très nombreux travaux ont été consacrés à cette étude. Divers résultats sont contradictoires et souvent ininterprétables du fait que les doses de sulfamides administrées expérimentalement sont bien supérieures à celles utilisées chez l'homme ; et bien des résultats observés sont beaucoup plus en rapport avec un effet toxique qu'avec une action pharmacologique.

Schématiquement, on peut considérer que l'action démontrée dominante, se fait sur la cellule β langerhanzienne par stimulation de la sécrétion d'insuline endogène.

a. Mécanisme extra-pancréatique des sulfamides

Quatre hypothèses avaient été successivement proposées.

1. Augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, mais il est démontré que les sulfamides n'interviennent pas directement comme l'insuline, dans le métabolisme cellulaire du glucose. Sur l'animal éviscéré et pancréatectomisé, ils n'accroissent pas la pénétration intra-cellulaire du glucose.

2. Inhibition des diverses glandes endocrines, dites "diabétogènes" comme l'hypophyse, les surrénales, le corps thyroïde. Mais LOUBATIERES a montré que le pouvoir hypoglycémiant des sulfamides persistait chez le chien auquel on avait enlevé successivement les deux surrénales, le corps thyroïde, l'hypophyse et les gonades... On sait par ailleurs que l'effet hypoglycémiant des sulfamides persiste chez l'homme hypophysectomisé aussi bien que chez l'Addisonien et le myxoedémateux.

On avait pensé également que les sulfamides pouvaient agir par action toxique inhibitrice au niveau des cellules alpha lan-

gerhansiennes du pancréas. Mais ces expériences n'ont pas été confirmées par la suite.

3. ralentissement du catabolisme de l'insuline. Dès 1956, certains auteurs s'étaient demandé si les sulfamides n'agissaient pas en inhibant l'insulinase, enzyme hépatique qui dégrade rapidement l'insuline. Mais cette action n'est manifeste qu'à des concentrations bien supérieures à celles atteintes en thérapeutique. De même, il a été démontré que les sulfamides ne prolongent pas la demi-vie de l'insuline exogène marquée par l'I 131 injectée à l'animal.

4. Action hépatique par freinage du débit hépatique du glucose. Beaucoup d'expériences prouvent d'une façon indiscutable que les sulfamides diminuent le débit glucosé hépatique aussi bien chez l'animal que chez l'homme normal ou diabétique. Dans les expériences sur organisme entier, il peut s'agir d'une action indirecte (libération d'insuline endogène dans la veine porte) ; toutefois il est possible que les sulfamides agissent directement sur le foie au niveau des enzymes assurant la glycogénolyse. En effet, sur foie isolé perfusé, les sulfamides entraînent une indiscutable action sur la captation hépatique des acides aminés.

Cette action est contingente : le foie n'est pas nécessaire à l'action hypoglycémiante des sulfamides, alors que l'effet est aboli chez l'animal dépancréaté mais à qui le foie a été conservé. Enfin et surtout, ces corps n'agissent pas chez les diabétiques dont la fonction béta-endocrine est fortement altérée ou nulle.

b. Mécanisme pancréatique.

La théorie pancréatique a été soutenue dès 1944 par LOUBATIERES. Elle repose sur des arguments très solides :

- d'expérimentation physiologique
- d'études cytologiques ultramicroscopiques
- et de dosage de l'insulinémie.

1. L'observation au microscope.

La présence du pancréas endocrine est indispensable à l'action des sulfamides hypoglycémiants. Cette action persiste après ablation des autres glandes endocrines et du foie. Elle est supprimée par la pancréatectomie totale. Le maintien d'une petite partie de la glande (1/10) suffit à assurer une action hypoglycémiante au sulfamide.

3. L'observation au microscope électronique

L'insuline est stockée dans la cellule β Langerhansienne sous forme de granules visibles au microscope électronique. Lors d'une stimulation aigue de la cellule béta par le Tolbutamide, les granules migrent vers la membrane cellulaire et sont libérés hors de la cellule (LACY)

2. Le dosage de l'insulinémie.

Par les méthodes biologiques et surtout par la méthode radio-immunologique, on met en évidence une augmentation importante de l'insulinémie dans les minutes (5 à 15') qui suivent l'injection I.V. de tolbutamide. Ces expériences ont été répétées in vitro en utilisant des tranches de pancréas, des ilots de langerhans isolés, des cultures de tumeur béta-langerhansienne.

Enfin l'action du tolbutamide sur l'insulino-secrétion a d'autres aspects particuliers : l'insulino - secrétion physiologique induite par les acides aminés (leucine) est augmentée après traitement par les sulfamides, particularité que certains ont tenté

de mettre à profit pour étendre les indications de la sulfamidothérapie : l'association de leucine (per os) et de sulfamides parait susceptible de "resensibiliser" aux sulfamides des diabétiques mal contrôlés par les sulfamides seuls. A côté de l'action sur l'excrétion de l'insuline déjà formée et stockée sous forme de granules, deux autres actions font l'objet de discussions :

- les sulfamides peuvent-ils induire l'élaboration d'insuline après dégranulation complète de la cellule beta ? Des études électroniques, après administration aigue massive et prolongée de tolbutamide plaident en faveur de cette hypothèse. Il existe en effet des images d'activité du réticulum endoplasmatique et de l'appareil de GOLGI, structures jouant un rôle dans la synthèse protéique à l'échelon cellulaire.

- Les sulfamides peuvent-ils induire une hypertrophie et une prolifération des ilots après un traitement prolongé ?

Cette conception qui permettrait de considérer les sulfamides comme de véritables médicaments curateurs du diabète a fait l'objet de travaux expérimentaux contradictoires. Dans les conditions d'utilisation clinique, il ne semble pas que l'on puisse compter actuellement sur cette action.

ACCIDENTS ET INCIDENTS DE LA SULFAMIDO-THERAPIE

La toxicité des sulfamides hypoglycémiants est en général très faible ; les D.L.50 sont toujours nettement supérieures au gramme par kilo de poids, ce qui donne au thérapeute une grande marge d'application.

L'étude de la toxicité chronique montre la très bonne tolérance de ces produits et revêt une très grande importance pratique, étant donné qu'ils sont destinés à être administrés

durant de longues périodes. Aussi du point de vue clinique, on peut affirmer que les sulfamides hypoglycémiants sont dans l'ensemble bien tolérés par l'organisme.

a. Les accidents cutanés et muqueux.

Ils sont assez rares, à type de prurit ou d'urticaire. Des éruptions bulleuses, des érythrodermies exfoliatrices (dont quelques cas mortels) ont été publiées. Mais ils sont exceptionnels.

b. Les accidents hépatiques

sont également plus rares qu'on ne le disait primitivement; des cas d'ictères ont été signalés, en fait, la preuve n'a pas été faite de leur origine exacte (certaines études expérimentales au contraire plaident en faveur d'une action protectrice sur la cellule hépatique à l'encontre de certaines intoxications aiguës et de la stéatose induite par des régimes déséquilibrés). Les études portant sur de longues séries de cas, ont montré l'absence de perturbations de la BSP et de la bilirubinémie, mais avec une élévation modérée et isolée fréquente de la phosphatase alcaline.

c. Les accidents sanguins

Des observations d'atteinte médullaire grave ont été publiées ; elles semblent exceptionnelles. Des agranulocytoses, des leucopénies, des purpuras thrombopémiques ont été signalés ; ils sont également très rares. Cependant, la possibilité de survenue de tels troubles commande une surveillance hématologique régulière.

d. Un certain pouvoir tératogène.

a été mis en évidence chez le rat, mais cette action a été observée chez des animaux recevant des doses considérables de produit sans rapport avec les doses thérapeutiques. Dans le doute,

la plupart des médecins pensent que ces corps sont à éviter chez la femme enceinte.

e. un effet de type Antabuse.

est observé chez 10% des malades traités par certains dérivés comme le chlopropamide. Il se caractérise par une réaction vaso-motrice intense de la face succédant immédiatement à l'ingestion d'alcool.

f. les accidents hypoglycémiques.

Que l'on devrait en principe le plus redouter, sont en réalité peu fréquents. Ils peuvent se voir dans quatre circonstances bien précises :

- au cours de l'insuffisance hépatique, par suite de la diminution des réserves glycogéniques du foie, comme on le voit parfois dans les cirrhoses,

- au cours de l'insuffisance rénale où l'on conçoit que les sulfamides à action prolongée et non métabolisée puissent s'accumuler si leur posologie est trop forte. Le dosage des sulfamides dans le sang peut apporter dans ces cas une aide précieuse au thérapeute pour affirmer la rétention ; en pratique l'étude de la fonction rénale suffit pour prévoir et éviter ces accidents de surdosage.

- certaines associations médicamenteuses peuvent renforcer ou prolonger l'action des sulfamides hypoglycémiants et accroître ainsi les risques d'accidents hypoglycémiques ; tels sont certains sulfamides antibactériens, la phénylbutazone, l'oxyphénylbutazone, les salicylés, le probénécid, les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase ; le propranolol (inhibiteur des béta-récepteurs adrénergiques) accroît le risque d'hypoglycémie en supprimant les phénomènes

de lutte contre l'hypoglycémie.

- tentatives de suicide par ingestion massive de sulfamides hypoglycémiants. Ces cas sont rares, mais redoutables par le caractère profond et récidivant du coma.

LES BIGUANIDES

Il existe à l'heure actuelle deux corps utilisés en France en tant qu'hypoglycémiants. Ils possèdent tous les deux le radical guanidique.

Ce sont :
le Diméthyl-biguanide ou Metformine ou LA 60-23 commercialisé en France sous le nom de Glucophage. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 500 mg.

- le Phénéthyl-biguanide ou Phenformine ou D.B.I. est commercialisé sous une forme retard, l'Insoral. Il se présente sous forme de comprimés, dosés à 50 mg.

Sous cette forme retard le produit est assez bien toléré. Il peut être donné à la dose de deux seuls comprimés par jour, une le matin un le soir.
En Allemagne, on utilise également un autre dérivé : la N - n butylbiguanide (Buformine)

- Il existe dans le commerce une préparation associant biguanide et sulfamide, le Glucosulfa. Cette préparation se présente sous forme de comprimés comportant 400 mg de Diméthyl-biguanide et 125 mg de Tolbutamide.

TABLEAU II

BIGUANIDES

Nom commercial	Nom chimique	Posologie journalière	Présentation Comprimé
Glucophage	N-N-diméthyl-biguanide	2 à 6 c	500 mg
Glucophage retard	"	1 à 3 c	0,850 g
Insoral	Phenformine	1 à 3 c	50 mg

TABLEAU III

ASSOCIATION SULFAMIDE-BIGUANIDE

Nom commercial	Nom chimique	Posologie journalière	Présentation Comprimé
Diabiphage	Chlorpropamide + N-N-diméthyl-biguanide	1 à 3 c	Chlorpropamide 125 mg Metformine 250 mg Metformine retard 250 mg
Glucosulfa	N-N-diméthyl-biguanide + tolbutamide	4 à 6 c	400 mg diméthyl biguanide+125mg tolbutamide

MECANISME D'ACTION DES BIGUANIDES

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du mécanisme d'action de ces corps, ils ne sont pas tous concordants et n'ont pas permis une conclusion définitive en ce domaine. En particulier plusieurs de ces travaux utilisent des concentrations en produit nettement supérieures aux concentrations employées en clinique.

Aux doses utilisées en clinique humaine, ils n'entraînent de chute de la glycémie que chez les sujets diabétiques et n'ont aucune action hypoglycémiante chez le sujet normal. Ils agissent chez l'animal privé de pancréas, comme l'ont montré HESSE et TAUBMANN chez le rat alloxanisé. Mais leur action est plus nette en présence d'une petite quantité d'insuline.

a. Ils ne favorisent pas l'insulinogénèse :

Les dosages d'insulinémie dans le sang de sujets sains ou diabétiques soumis aux biguanides ne montrent pas d'augmentation de l'hormone. Ils ne donnent pas d'hypoglycémie s'ils sont utilisés isolément.

b. Ils ne semblent pas avoir d'effet freinateur sur l'absorption digestive de glucose :

Les premières expériences de BIRO (1961), sur une anse iléale isolée, montraient une diminution de l'absorption intestinale. Ceci n'a pas été confirmé par les travaux ultérieurs.

c. Ils ont in vitro un effet périphérique :

Les biguanides sont capables d'accélérer la consommation du glucose dans le muscle, que celui-ci soit prélevé sur animal normal ou sur animal alloxanisé ou sur malade diabétique. Mais ce

mécanisme est assez controversé : l'inhibition respiratoire avec déviation de la glycolyse vers la voie anaérobie ne semble pas devoir être retenue et n'apparaîtrait qu'avec certains de ces corps et pour des doses très supérieures à celles utilisées en clinique. Certains auteurs placent l'action de ces corps au niveau de la phosphorylation oxydative, d'autres invoquent une action au niveau du cycle des pentoses.

d. Ils ont une action complexe au niveau du tissu adipeux :

leur effet sur la consommation de glucose du tissu adipeux "in vitro" est très faible. Ils inhiberaient la synthèse du tissu adipeux et facilitent le catabolisme lipidique.

e. Ils sembleraient potentialiser certaines des actions de l'insuline au niveau des tissus (muscles), mais pas sur certains autres (tissu adipeux) :

Mais si cette hypothèse semble confirmée par certaines expériences cliniques, aucune preuve n'a pu être apportée chez l'homme. L'action accrue de l'insuline sur la glycémie en présence de biguanides expliquerait certains résultats (Grodsky) : lors d'une HPO, l'élévation glycémique et la sécrétion d'insuline sont moins importantes avec les biguanides que sans eux.

f. certains travaux récents feraient penser que ces corps agissent en inhibant la néo-glycogénèse (MEYER, CLAUSER, et COLL.). L'inhibition de la glyconéogénèse rénale et hépatique est démontrée in vitro sur tranches d'organes, et in vivo sur animal entier.

POSOLOGIE

Les biguanides agissent environ 3 h. après la prise de produit. Leur élimination est rapide. L'action ne persiste que 8 à

à IO h. Il est donc indispensable de fractionner en 3 prises de 24 h. l'administration de ces corps. Pour le phenformine, 200 à 300 mg sont suffisants. Mais ce dernier produit est assez mal supporté par le tube digestif. Il n'existe en France que sous forme retard, mieux supportée, l'Insoral : 2 à 3 comprimés dosés à 50 mg sont une posologie habituelle.

- Incidents et accidents

Si ces corps sont très bien supportés du point de vue hépatique, rénal, cutané, sanguin, ils donnent lieu assez souvent à des troubles digestifs qui sont imprévisibles et varient avec chaque malade.

L'anorexie et l'état nauséeux sont assez fréquents, ils apparaissent le plus souvent au début du traitement et peuvent disparaître assez rapidement ; il est rare que leur intensité commande un arrêt du traitement.

Les poussées de diarrhée se voient dans d'assez nombreux cas. Elles peuvent prendre une allure si intense qu'elles exigent un arrêt immédiat. Il semblerait que ces accidents digestifs soient moins fréquents quand on évite des doses importantes d'emblée ; une diminution de la posologie du produit peut les arrêter immédiatement.

La mauvaise tolérance digestive est plus fréquemment retrouvée chez les malades atteints d'une affection digestive antérieure : ulcère gastro-duodénal, hernie diaphragmatique. On est tenté de rapprocher ces troubles digestifs de la haute concentration du produit dans la muqueuse digestive, démontrée sur l'animal au moyen de biguanide marqué par un atome radioactif.

L'acidose lactique : un autre problème est celui de l'acidose lac-

tique, qui serait induite occasionnellement par l'un des deux biguanides, la phenformine.

Un petit nombre d' observations surtout d'origine américaine, ont incriminé le traitement par la phenformine dans l'origine d'acidoses lactiques gravissimes chez les diabétiques. Ce point est resté discutable : dans chacun des cas publiés, d'autres solides raisons existaient pour expliquer collapsus et hyperlactacidémie. Le rôle de la phenformine dans le déterminisme des acidoses lactiques reste actuellement non démontré et contesté par beaucoup de diabétologues.

Enfin il est important de noter que les biguanides pris isolément ne causent jamais d'hypoglycémie.

INDICATIONS CLINIQUES

MISE EN JEU PRATIQUE DU TRAITEMENT

LES INDICATIONS CLINIQUES

Il ressort clairement de l'exposé des faits expérimentaux qui précède, un certain nombre de notions acquises mais aussi, des points obscurs. Aussi est-il nécessaire de combiner des considérations "théoriques" basées sur les faits biologiques expérimentaux et des considérations "pratiques" reposant sur les constatations d'un empirisme beaucoup plus quotidien.

a. Considérations théoriques.

1. Les sulfamides n'agissent en pratique que si le malade possède encore la capacité de sécréter de l'insuline endogène (en négligeant l'action extra-hépatique modeste, si même elle existe.)

Leur indication de choix est donc le diabète non insulinique (diabète de type I) de la maturité ; dans ce groupe toutefois l'association à une obésité rend plus réservé pour prescrire des sulfamides insulinogènes donc susceptibles de favoriser l'anabolisme lipidique.

Le diabète maigre insulinoprive (diabète du sujet jeune, diabète de type II), ne peut bénéficier de cette thérapeutique par les sulfamides, qu'aussi longtemps que subsiste une insulino- sécrétion (insuffisante spontanément à contrôler la glycorégulation, mais suffisante lorsqu'elle est stimulée par les sulfamides).

On peut en dire autant des diabètes pancréatiques secondaires de l'hémochromatose, des pancréatites chroniques, des séquelles de pancréatite aigüe ou des pancréatectomies partielles. Dans tous les cas, le traitement par les sulfamides même s'il n'est efficace que pendant un temps (quelques mois, quelques années) permet de surseoir à la piqûre quotidienne : confort apprécié du malade, et mis à profit par le diabétologue pour compléter l'éducation de son patient.

2. Les biguanides, avec les obscurités qui peuvent encore subsister autour de leur mécanisme d'action, sont actifs en présence d'insuline endogène ou exogène ; ils sont donc un complément utile de l'insulinothérapie pour les diabètes insulino-dépendants, des sulfamides pour les autres. Dans le cas de diabète avec obésité et hyperinsulinisme, leur action d'épargne de l'insuline endogène en fait un traitement de choix pour réduire l'hyperinsulinisme et l'anabolisme lipidique.

3. L'ignorance subsiste quant aux effets à long terme de la sulfamidothérapie : s'il est bien évident aujourd'hui que les sulfamides ne guérissent pas le diabète, l'incidence de ce traitement sur l'évolution de la maladie (complications "dégénératives" en parti-

culier) reste à préciser, même dans l'hypothèse la plus favorable d'un "bon contrôle" de la glycémie.

De même il n'est pas démontré que les effets d'insulino-sécrétion "aigue" induits par exemple par une injection I.V. de tolbutamide, se doublent d'un effet favorisant sur l'insulino-secrétion physiologique post-prandiale, lorsque le sulfamide est administré en posologie "chronique". Ce problème ne peut être réglé en clinique humaine que par des études systématiques portant sur de nombreux sujets sélectionnés avec rigueur et suivis pendant plusieurs années.

b. Considérations pratiques

1. Les thérapeutiques orales ont libéré de nombreux malades de l'assujétion à l'injection quotidienne d'insuline ; en même temps elles ont rendu plus évidente pour de nombreux médecins, la notion que bon nombre de diabétiques se portent mieux sans injection d'insuline exogène qu'avec celle-ci.

2. La rançon a été, pour trop de malades, l'installation d'un certain désordre dans la poursuite du régime alimentaire, dans la recherche du contrôle du diabète, dans la poursuite du traitement.

- la poursuite du régime : la prise de quelques comprimés ne doit pas être l'alibi des diabétiques obèses, gros mangeurs, gourmands ou simplement mal organisés. La correction de l'excès pondéral reste aussi impérative avec les traitements oraux qu'avec l'insulinothérapie.

- la recherche du contrôle du diabète : si l'on pense qu'un bon contrôle de la glycorégulation est désirable dans le traitement de

la maladie diabétique, on doit se montrer plus exigeant encore pour le malade soumis aux seuls comprimés (donc à pancréas encore présent, répondant aux stimulations normales d'origine digestives et alimentaires) que pour le malade dépendant d'une insulinothérapie exogène, fatalement moins souple : le contrôle de la glycémie post-prandiale en particulier doit être exigé. La vérification des urines par le malade lui-même (2 jours par semaine en période calme, plus souvent en cas d'agression, surmenage, infection aiguë, etc...) est de rigueur.

- La prescription et la poursuite du traitement : deux situations désastreuses menacent le diabétique qui "se traite lui-même" : d'une part la prise de quelques comprimés, de façon anarchique et intermittente, avec l'approbation tacite et quasi-complice du médecin, sans régime alimentaire rationnel, est plus dangereuse que l'absence même de ce traitement. Le traitement oral doit être continu à doses suffisantes, encadré de contrôles cliniques et biologiques. D'autre part, le diabétique insulino-dépendant et insulino-traité à bon escient qui, spontanément ou à la suite de conseils irresponsables, substitue à l'insulinothérapie un traitement oral, sans contrôle biologique rapproché, s'expose en quelques heures, au risque de coma acidocétosique ; toute tentative de passage au traitement oral doit s'accompagner d'un surcroît de surveillance (recherche pluri-quotidienne de l'acétonurie et de la glycosurie) ou mieux, être pratiquée en milieu hospitalier.

LA MISE EN JEU PRATIQUE

a. Le diabète non pancréatoprive de l'adulte (diabète de type I)

. Le malade n'est pas obèse. En pratique, il s'agit le plus souvent, de sujets ayant plus de 60 ans, mais un tel type

de diabète peut se voir (quoique plus rarement) chez des adultes et même chez certains adolescents. L'âge du malade ne peut, en aucun cas, être un critère pour justifier de la conduite à tenir en thérapeutique diabétologique. Certains enfants même, mais le cas est rare, peuvent relever de tels traitements.

- les sulfamides hypoglycémiants :
sont particulièrement indiqués chez les sujets à corpulence moyenne. Ces médicaments sont le plus souvent très bien supportés du point de vue digestif et donnent rarement lieu à des accidents d'intolérance.

Posologie et rythme d'administration varient avec le produit utilisé et sa durée d'action.

Pour les sulfamides à action rapide, mais fugace : le corps devra être administré de façon fractionnée dans la journée en 3 prises correspondant aux trois principaux repas. Soit pour 24 h. :

. 2 g pour le tolbutamide
. 2 g pour le glycodiazine
. I,50g pour le tolcyclamine

Ces produits seront donnés de préférence aux sujets atteints d'insuffisance rénale. Les risques d'hypoglycémie seront ainsi très réduits.

Pour les sulfamides à action retardée : le produit sera donné en une seule fois, le matin au petit déjeûner, par exemple soit pour 24 h :

. 2 g pour le Phenbutamide
. 0,40 g pour le Glyhéxylamide
. 1,50 g pour le glybutamide
. 0,25 à 0,50 g pour le Chlorpropamide.

En cas d'échec point n'est besoin d'augmenter les doses. Il est souvent inutile de passer de l'un à l'autre sulfamide hypo - glycémiant. Si cette tentative est faite,elle ne devra l'être que pendant un court laps de temps, et sous surveillance médicale stricte. Elle a peu de chance d'aboutir à un succès.

Il est enfin dangereux et inutile d'associer deux sulfamides hypoglycémiants. Cette technique est mauvaise et même dangereuse. Aucun sulfamide hypoglycémiant ne doit être pris conjointement à un autre sulfamide hypoglycémiant.

Si les indications ont été correctement portées, le pourcentage de succès s'évalue aux environs de 75 à 80%. Les cas de résistance secondaire sont rares, souvent dûs au fait que le régime a été abandonné ou mal suivi, que les produits ont été pris de façon discontinue et anarchique.

. Le malade est obèse

Les biguanides sont indiquées chez ces malades. Ils paraissent favoriser l'amaigrissement et font disparaître les fringales.

On les associe au régime hypocalorique.

On administre 3 gr. par jour pour le diméthyl-biguanide, 80 mg pour la phenformine. La prise fractionnée dans la journée est nécessaire pour les formes non-retard à demi-vie courte . Elle n'est pas nécessaire pour les dérivés de résorption lente.

En cas de mauvaise tolérance digestive d'un produit, on a intérêt à essayer un autre dérivé : la plus ou moins bonne tolérance de l'un ou de l'autre est imprévisible.

Les indications du traitement mixte.

L'association des deux types d'hypoglycémiants oraux entre eux (sulfamides-biguanides) est souvent heureuse et permet des résultats qu'on n' aurait pas obtenus avec un seul.

b.Les diabètes pancréatiques
(diabète de type II)

1. Le malade n'est pas encore absolument insulino-dépendant.

Le dépistage du diabète juvénile à un stade où la carence pancréatique n'est pas encore absolue, a permis une utilisation des hypoglycémiants oraux qui, naguère encore, aurait paru inconcevable ; pendant plusieurs mois, parfois plusieurs années, des diabètes juvéniles peuvent être équilibrés correctement sans injection d'insuline exogène. Cet heureux sursis est mis à profit pour l'instruction diabétologique du malade et l'adaptation psychologique progressive à son état.

On a intérêt dans ce cas à utiliser une association puissante, par exemple Chlorpropamide ou glybutamide + biguanides, à doses suffisantes.
Mais l'évolution vers l'insulino-dépendance n'est que retardée.

2. Lorsque le malade est devenu insulino-dépendant.

L'association insuline + biguanides a un intérêt certain : elle permet de réduire, de façon parfois appréciable, la dose d'insuline quotidienne. Dans certains cas de diabètes difficiles à traiter, sujets à des accidents hypoglycémiques instables, l'adjonction de biguanides à l'insuline donne souvent d'excellents résultats.

c. Les cas particuliers.

1. Les sujets chez qui les hypoglycémies iatrogènes sont spécialement redoutables.

Le vieillard, le malade atteint de coronarite, l'insuffisant rénal chronique (ce dernier en raison de la plus grande sensibilité à l'insuline, et de la mauvaise élimination de certains sulfamides) bénéficient du traitement par les biguanides, seuls ou associés aux sulfamides à demi-vie courte, chaque fois que la substitution à l'insuline est possible.

2. En période d'agression

Les épisodes d'infection aiguë, d'intervention chirurgicale sont des périodes délicates pendant lesquelles le passage systématique à l'insuline est classiquement recommandé.

L'indication en paraît aujourd'hui plus nuancée : la chirurgie mineure (résection limitée des extrémités de membres chez le diabétique artéritique) et la chirurgie moyenne (cure de hernie) s'accommodent fort bien d'un maintien du traitement oral : le matin même de l'intervention les comprimés sont absorbés avec un verre d'eau, 2 h au moins avant l'anesthésie. Ceci ne dispense pas des précautions habituelles (surveillance des urines, apport intraveineux de solution glucosé en quantité suffisante).

3. La femme enceinte

La hantise de la tératogénèse fait éviter les sulfamides dans cette situation par la plupart des diabétologues. En pratique les diabétiques en âge de procréer ne relèvent le plus souvent pas de ces thérapeutiques et sont insulino-dépendantes. De plus, la grossesse a, en général, pour effet d'aggraver momentanément le diabète;

de sorte qu'il est nécessaire de recourir rapidement à l'insuline, même chez les femmes jusque là bien équilibrées par les sulfamides hypoglycémiants. Le cas le plus délicat est celui des femmes diabétiques traitées par les sulfamides hypoglycémiants et continuant à prendre la drogue après la conception, avant que la grossesse ne soit reconnue : en toute rigueur, ce risque conduit à proscrire les sulfamides (et nombre d'autres drogues) chez toute femme présentant des possibilités de maternité. Les mêmes incertitudes thérapeutiques existent pour les biguanides.

4. Le diabète iatrogène au diazoxide.

Un cas très particulier et intéressant est celui des sujets hypoglycémiques traités par le diazoxide ; dans certains cas, un surdosage de la drogue a créé un véritable diabète avec acido-cétose : le pancréas reste alors sensible à la stimulation par le tolbutamide et ce traitement a été utilisé avec succès pour couper court à l'acido-cétose et au diabète iatrogène.

CHAPITRE 5

LES DIABETES INSTABLES

Stricto sensu, un diabète instable est un diabète au cours duquel surviennent, sans cause apparente des variations amples, rapides, imprévisibles, de la glycémie (RAMBERT), des oscillations glycémiques amples, anarchiques, souvent sans périodicité définie (KISSEL & DEBRY). Cette forme clinique est heureusement peu fréquente : 1 à 2% des cas.

Mais pour le praticien, le diabète instable est le diabète qu'il n'arrive pas à équilibrer. Cette définition n'a pas toute la rigueur de la précédente ; elle recouvre des faits, des situations disparates, mais elle a l'avantage d'évoquer à chacun tel ou tel cas de sa clientèle. Ce sont aussi ceux-là dont nous voulons traiter, c'est d'eux qu'il faut partir.

Par conséquent, il faut d'abord définir ce fameux "équilibre" tant recherché.

1. QU'EST-CE QU'UN DIABETIQUE EQUILIBRE ?

Nous dirons qu'un diabétique est "équilibré" quand :
- son régime lui permet d'assurer ses performances habituelles,
- Sa glycosurie de 24 heures est inférieure à I0% de l'apport hydrocarboné alimentaire,

- Sa cétonurie est nulle,
- Il ne présente pas de manifestations hypoglycémiques.

Par performances habituelles, il faut entendre :

- Le maintien d'un poids aux alentours du poids idéal, quelle que soit la méthode employée pour évaluer ce dernier.

- Le maintien de l'activité normale du sujet, quelle que soit la forme d'activité présentée : professionnelle, sportive, scolaire, ludique, etc...

- Le maintien de certaines activités transitoires, propres au moment considéré : croissance chez l'enfant ; gestation puis lactation chez la femme enceinte ; résistance à l'infection et cicatrisation chez le malade ; reprise de poids chez l'amaigri etc...

Assurer les performances habituelles est pure affaire de ration alimentaire. On comptera ici en calories, et nous renvoyons le lecteur au chapitre de la diététique, où il trouvera tous les échelons entre 1000 et 3000 cal/jour.

La seconde condition

exprime la nécessité de ne pas laisser une quantité importante de cet apport calorique fuir l'organisme sous forme de glycosurie.

Un régime, apportant seulement 1/3 de ses calories sous forme de glucides, et répartissant ceux-ci en 3 ou 4 repas dans la journée, permet d'éviter les hautes vagues d'hyperglycémie postprandiale qui caractérisent l'état diabétique.

Ce régime suffit parfois pour réaliser la condition sou-

haitée. Sinon, il faut faire rentrer le sucre ingéré dans la cellule ; c'est le rôle des antidiabétiques oraux ou de l'insulinothérapie. La posologie de ces traitements médicamenteux se fonde donc sur la glycosurie de 24 heures : il faut aboutir à une fuite urinaire inférieure à 10% de l'apport hydrocarboné .

La condition de la cétonurie nulle

n'est que la répétition des deux premières exigences. La cétogénèse n'est pas une complication du diabète. Elle n'est pas même un phénomène pathologique. Elle se voit chez tout individu quel qu'il soit, à partir du moment où ses cellules sont en jeûne glucidique : c'est par sa présence qu'on voit que les obèses en cure de jeûne ne trichent pas. Si le régime apporte assez de glucides pour l'activité considérée, et si le traitement fait passer plus de 90% de cet apport dans les cellules, il ne peut y avoir aucune cétogénèse.

La dernière condition

Implique que la posologie des médicaments destinés à faire entrer le sucre dans les cellules n'est pas excessive. Elle est facile à réaliser avec les hypoglycémiants oraux : encore doit-on se souvenir de quelques cas d'hypoglycémie mortelle chez des sujets âgés, dont le diabète minime eût très bien pu être équilibré par le seul régime.

Elle est plus délicate à obtenir avec l'insulinothérapie. Chez le sujet sain, l'insulinosécrétion s'adapte à tout moment à la glycémie, en suivant des modifications parallèles. Chez le diabétique, la diffusion d'une dose d'insuline exogène injectée dans le tissu sous-cutané ne dépend que du type d'insuline utilisé (début d'action plus ou moins précoce ; effet plus ou moins prolongé) et des facteurs locaux de résorption, circulatoires en par-

ticulier. On peut donc assister à des discordances :

- Glycémie baissant en phase interprandiale, alors que l'insuline exogène diffuse fortement à ce moment.

- Glycémie s'élevant avant le début de l'action insulinique ou après la fin de cette action.

Les enregistrements glycémiques en continu montrent que, chez tout diabétique insuliné, au cours du nycthémère, ces discordances sont inévitables. Elles sont tolérables quand elles n'aboutissent pas à l'hypoglycémie clinique (ni à une glycosurie supérieure à 10% de l'apport hydrocarboné).

Deux circonstances tendent à faire apparaître cliniquement les phases hypoglycémiques :

- L'importance de la dose d'insuline injectée : la diffusion d'une grande quantité d'insuline au moment d'une discordance crée un accident hypoglycémique majeur ou mineur.

- L'importance de la durée d'action de l'insuline utilisée : la diffusion sur 24 ou 36 heures multiplie les risques de trouver un moment de discordance.

Dès maintenant, faisons tout de suite une remarque : les diabètes instables vrais ne s'observent que chez les malades traités par l'insuline.

Par conséquent, dans la suite de cet exposé, le malade décrit sera, par définition, un diabétique insulino-dépendant.

2. CONDUITE DE L'EXAMEN

Un sujet, jusque là correctement équilibré, présente

brusquement :

- D'une part, des accidents hypoglycémiques,

- D'autre part, une glycosurie importante avec, souvent, des épisodes cétonuriques.

Les deux phénomènes se succédent à intervalles très brefs, parfois dans la même journée.

A ceci s'ajoutent fréquemment une perte de poids plus ou moins rapide et une asthénie permanente interdisant la poursuite du travail.

En somme, tous les critères du déséquilibre sont présents. Ce qui définit l'instabilité est que le déséquilibre se fait, tantôt dans le sens de l'hypoglycémie, tantôt dans le sens de l'hyperglycémie, en une alternance rapide.

La première chose à rechercher est la faute dans le traitement :
- faute commise par le malade,
- faute commise par le médecin.

Si l'erreur thérapeutique n'apparaît pas clairement, il faut soupçonner l'existence d'une affection surajoutée au diabète, créant l'instabilité, et pouvant se révéler par elle.

Si cette affection n'est pas retrouvée, il s'agit d'un diabète instable vrai, diabète instable essentiel. C'est l'instabilité dont la cause échappe à nos moyens actuels d'investigation. Or ceux-ci sont nombreux, et l'enquête doit être longue avant de conclure par un aveu d'ignorance.

3. INSTABILITES LIEES AU COMPORTEMENT DU MALADE.

Ce sont les plus nombreuses.

Elles ne sont pas toujours faciles à dépister.

Il faut un interrogatoire minutieux, portant sur le régime suivi et les activités fournies, ainsi que sur les horaires des repas et des injections, comme sur le mode d'administration de l'insuline. On vérifiera que le malade n'utilise pas une concentration différente de celle dont il a l'habitude : il existe des insulines à 20 U.I/ml et d'autres à 40.U.I./ml, et certains s'y trompent. On demandera au malade de montrer, avec une seringue à insuline, comment il prépare la dose prescrite. On vérifiera que l'injection se fait bien en sous-cutané et non en intramusculaire ; certains ne voient pas la différence et sont tout étonnés d'apprendre que la résorption est deux fois plus rapide. Bref, il faut recréer tous les petits détails de la vie du diabétique pour trouver la faille.

Hélas, cet interrogatoire n'est pas toujours immédiatement révélateur. Parfois le malade sait pertinemment où le bât blesse, mais ne veut pas l'avouer. Ainsi, un diabétique insulino- dépendant, en milieu pénitentiaire, ne met pas longtemps à comprendre quel atout représente une instabilité dûment contrôlée. Ailleurs, le calcul est plus compliqué, à peine conscient ; c'est, par exemple, la démarche inverse, quand le malade trouve dans l'instabilité de son diabète, le moyen sûr de transformer son foyer en milieu pénitentiaire. Ailleurs encore, la "mauvaise volonté" traduit surtout un refus de la maladie ; l'adolescent, notamment, multiplie les actes d'indiscipline pour recréer un monde libre, sans régime, sans insuline... Mais il ne l'avoue pas toujours à son médecin.

Un interrogatoire est nécessairement incomplet. Il en faut donc plusieurs. La fréquence des consultations favorise la reprise

du dialogue. Il ne faut qu'un peu de patience et de ténacité pour, finalement, appréhender la vérité.

Elles sont dues à des erreurs grossières, presque toujours les mêmes.

1. Les fautes de régime
viennent en tête, de très loin.

Il suffit, pour s'en convaincre, de prendre ces malades une quinzaine de jours à l'hôpital, et de leur appliquer réellement le régime prescrit. Trois instabilités sur quatre, au moins, disparaissent ainsi.

L'interrogatoire révèle généralement un excès calorique global, joint à une anarchie alimentaire, le malade se goinfrant certains jours seulement. Souvent, se superpose une anarchie thérapeutique, le malade augmentant spontanément ses doses d'insuline après un "mauvais" résultat de glycosurie ou de glycémie. Dès lors, les jours où il respecte le régime, il fait un accident hypoglycémique... et en conclut que le régime prescrit est insuffisant. Le cercle vicieux est créé. Il est assez aisé de reconnaître cette variété d'instabilité : par apport excédentaire de calories et d'insuline, le malade prend du poids sans arrêt.

Parfois, l'anarchie alimentaire se fait dans le cadre de la ration calorique prescrite. Ou bien, le régime apporte plus du 1/3 des calories sous forme de glucides, ou bien - cas plus fréquent - les calories d'origine glucidique ne sont pas également réparties en 3 ou 4 repas dans la journée.

Le régime apporte plus du 1/3 des calories sous forme de glucides : il faut songer à demander au malade s'il n'utilise pas des "aliments de régimes" - biscottes au gluten, confitures ou chocolat - réputés sans danger pour les diabétiques. Ces pro-

duits contiennent tous une ration glucidique suffisante pour être acceptée avec joie par le malade et pour déséquilibrer son diabète.

Les calories d'origine glucidique ne sont pas également réparties entre les repas de la journée.

- Le malade saute un repas, ou fait un repas sans glucides ; c'est toujours le petit déjeûner. Nombre de français ont pris l'habitude de réduire le repas du matin à une tasse de café noir ou avec un soupçon de lait, toute la ration calorique reposant sur le sucre. Or le diabétique supprime ce dernier. Il s'écoule donc une période de jeûne de 16 heures entre le repas du soir et celui de midi ; il serait bien étonnant que, dans de telles conditions, une discordance ne survint pas.

- Le malade a des horaires de repas variables. Ceci est généralement lié à sa profession. Le voyageur de commerce, le chauffeur de taxi, le personnel des trains, le manoeuvre mangeant "à la gamelle" sur le chantier, l'ouvrier travaillant en équipe, tantôt de jour, tantôt de nuit, en sont les exemples les plus évidents.

C'est l'occasion de répéter qu'il n'y a pas de régime standard, que tout régime doit être personnalisé, selon les performances habituelles de l'individu. Mais parfois, ceci ne suffit pas, et c'est l'insulinothérapie qu'il faudra adapter au mode d'alimentation particulier de tel ou tel sujet. Le seul changement professionnel indispensable est l'abandon du travail en équipe de 3 x 8, au profit du travail régulier dans la même équipe.

En conclusion, on voit l'utilité qu'il y aura dans tout diabète instable à donner un régime :
pesé, de façon à supprimer la variable la plus importante,
réparti sur le plus grand nombre de repas possible dans le nycthémère, avec, notamment, une collation à 11 heures, et une à 16 heures.

2. L'instabilité est parfois due à des modifications profondes de l'activité physique d'un jour à l'autre.

Elle nécessite alors l'attitude inverse : il faut abandonner le régime pesé.

Ceci se voit essentiellement chez les sportifs d'une part, les enfants et les adolescents d'autre part.

Il est évidemment illogique, dans ces cas, de prévoir un régime rigide, comme chez le travailleur ou le retraité aux dépenses énergétiques pratiquement invariables.

L'idéal serait de prévoir chaque matin l'importance de l'effort physique de la journée, et d'adapter la ration glucidique et l'insulinothérapie à ces prévisions. Cette tâche ne peut être confiée qu'au malade lui-même. C'est dire l'effort d'éducation qui doit être entrepris par le médecin, le degré d'intelligence et la volonté de totale coopération qui sont demandés au malade. Il existe cependant des exemples célèbres de sportifs professionnels, grands diabétiques insulino-dépendants, qui ont pu poursuivre une brillante carrière en adaptant, avant chaque entraînement ou chaque match, leur posologie glucidique et insulinique à l'effort prévu. Rappelons ici que l'effort physique entraîne une diminution des besoins en insuline : il faut augmenter la ration glucidique et, malgré tout, réduire la posologie de l'insuline.

- En ce qui concerne l'activité ludique de l'enfant, toute prévision est évidemment vaine. Les pédiatres ont donc été amenés à se satisfaire d'une alimentation extrêmement proche de l'alimentation spontanée. On considère que l'enfant couvre instinctivement ses besoins énergétiques, sans plus, et qu'il absorbe spontanément une alimentation "équilibrée" en ce qui concerne les rapports entre glucides, protides et lipides. Il suffit de faire confiance

à son alimentation spontanée pour réaliser l'apport alimentaire correct. Quant à l'insulinothérapie, puisque l'apport alimentaire est constamment variable, elle doit être aussi constamment variable, c'est-à-dire adaptée au jour le jour à l'importance de la glycosurie.

Faut-il souscrire à cette prise de position ? C'est toute la querelle née autour du "régime libre".

- Nous pensons, pour notre part, qu'on ne peut pas nier un certain nombre de faits, à savoir :

- Que, chez l'enfant, le regime pesé est effectivement illogique, étant donné la variabilité des dépenses énergétiques, sans parler de la naturelle propension à la tricherie.

- Que les dépenses liées à la croissance et à la puberté entraînent des besoins caloriques élevés, de l'ordre de 2400 à 3600 cal/jour. En admettant - en alimentation spontanée - que 60% de ces calories ont une origine glucidique, la ration hydrocarbonée est de 350 à 550 g/jour. Dans ces conditions, les variations spontanées de l'alimentation ont bien moins d'importance que si la ration est limitée à 160 à 180 g/jour.

- Que la consommation calorique globale moyenne, calculée sur un mois, est rigoureusement superposable dans les groupes d'âge identiques, chez les enfants normaux et chez les enfants diabétiques bien traités par l'insuline (LESTRADET). Que la répartition spontanée en protides, lipides et glucides, respectivement de 16, 24 et 60% correspond assez bien aux exigences de l'idéal nutritionnel pour cet âge.

Mais souscrire au régime libre n'est pas souscrire à l'anarchie alimentaire.

Tous les diabétologues sont d'accord pour reconnaître le fractionnement de l'apport alimentaire en 4, 5 voire 6 petits repas, pris à intervalles réguliers.

Nous préférons, comme beaucoup, ne pas nous fier entièrement aux pulsions instinctuelles pour la conduite alimentaire. Nous préférons donner aux parents et à l'enfant un cadre chiffré, si large soit-il, plutôt qu'une absence totale d'informations sur la composition des aliments. Même si l'enfant est autorisé à satisfaire une pulsion vers l'éclair au chocolat, il nous semble fondamental qu'il sache ce qu'il fait sur le plan de l'apport glucidique.

Enfin, de nombreux auteurs reconnaissent qu'après la puberté, le diabète de l'adolescent se rapproche du diabète de l'adulte - plus exactement, ce sont les performances habituelles qui changent - et l'instauration d'un régime pesé est alors souhaitable.

Surtout, adopter le régime libre, c'est donner son adhésion à un contrôle permanent de la glycosurie.

L'adaptation de l'insulinothérapie au jour le jour exige une surveillance appropriée : examen pluriquotidien des urines et tenue d'un cahier où sont reportés chaque jour la dose d'insuline, les résultats des examens urinaires, les malaises éventuels.

Il s'agit d'une véritable éducation quotidienne sur plusieurs mois, avant de lâcher l'enfant dans la nature. Les camps de vacances pour jeunes diabétiques sont à cet égard un stage particulièrement profitable.

Les problèmes du praticien commencent en fait quand l'enfant revient de ce stage, quand il passe des mains d'un encadrement spécialisé à celles d'une famille plus ou moins coopérante, plus ou moins imbue de préjugés sur la nutrition en général, et sur celle

de son rejeton, en particulier. L'éducation de la famille est largement aussi importante que celle de l'enfant, et il n'existe malheureusement pas de colonies éducatives pour parents de jeunes diabétiques. Tout repose sur le médecin traitant. Ce dernier constatera alors combien sont variables les réactions d'un groupe à l'autre. Chez certains, le régime libre est accueilli avec méfiance et hostilité ; il faudra lutter contre une interprétation trop stricte de la restriction glucidique dans l'alimentation du diabétique, contre la balance sur la table familiale, contre les attitudes génératrices d'anxiété ou de tricherie chez l'enfant. Chez d'autres, le régime libre emporte une adhésion enthousiaste, qui doit tout à la facilité d'une cuisine identique pour tous les membres de la famille ; il faudra sans cesse rappeler ses servitudes : contrôle permanent des urines, nécessité de vérifier que le cahier est bien tenu à jour,,obligation de présenter ce cahier à chaque visite chez le médecin, etc...

Le choix du traitement sera donc fonction de l'éducation de l'enfant et de sa famille. D'une façon générale, on fera sienne la phrase de JOSLIN : " Peu importe le régime, pourvu que le diabète soit contrôlé".

Et ceci nous amène à une remarque valable pour tous les diabètes où une variable quelconque introduit un facteur d'instabilité :

Plus le diabète est instable, plus le contrôle de la glycosurie doit être renforcé.

Il doit finalement être pluriquotidien. Si le malade ne se résout pas à tenir un cahier, la partie est perdue d'avance.

3. Les fautes d'insulinothérapie

sont plus fréquentes qu'on ne l'imagine.

- Horaire fantaisiste des injections.

Il est bon d'expliquer au malade les discordances qui peuvent survenir si l'horaire de son injection n'est pas en rapport avec l'horaire de ses repas. Par exemple avec l'I.O., l'abaissement de la glycémie commence à la 30è minute ; par conséquent le délai maximum entre injection et repas est fixé à 15 minutes pour laisser aux glucides le temps d'atteindre le grêle avant la dépression glycémique. Avec l'I.O. de porc (I.O. de porc Choay, Actrapid Novo, Rapitard Novo), l'abaissement de la glycémie commence à la 15e minute : mieux vaut faire l'injection à la fin du repas.

Le tableau suivant schématise les différents délais d'action et la façon de placer éventuellement une collation supplémentaire.

Préparation	Activité (heures)			Horaire des malaises hypoglycémiques avec une injection à 08 h.
	Init.	Max.....	Term.	
I.O.	1/2	2-4	6-8	Avant le repas de midi
I.P.Z.	3-6	14-20	24-30	Fin de la nuit et réveil.
N.P.H.	2-4	8-12	16-18	Fin de l'après-midi
Ins.Zn amorphe	1	6-10	12-16	Avant le repas de midi
Ins.Zn mixte	1-2	8-12	24-28	Fin de l'après-midi
Ins.Zn crist.	2-3	16-24	32	Fin de la nuit et réveil
Di-insuline 50	1	2-4	6	Avant le repas du midi
Di-insuline 75	1	6-8	12	Fin de l'après-midi
Rapitard	1/4	1-12	14-20	Fin de l'après-midi

- Erreurs dans la lecture des graduations de la seringue. On s'en aperçoit en demandant au malade de répéter les gestes qu'il fait le matin avec sa seringue. Il faut aussi songer à vérifier la concentration de l'insuline utilisée, en ce qui concerne l'I.O.

- Mauvaise technique d'injection.

Toutes les insulines-retard, sauf les di-insulines, sont des suspensions, il faut donc agiter le flacon avant l'emploi, pour homogénéiser la suspension. Sinon, les particules d'insuline sédimentent dans la partie inférieure de la seringue, et restent contre le piston en fin d'injection.

La voie intramusculaire donne une résorption plus rapide et une action plus fugitive que la voie sous-cutanée. Par exemple, avec l'I.O., le taux minimum glycémique est atteint à la première heure et la durée totale d'action est de 2 1/2 heures. Une triple injection dans la journée aboutit ainsi à une alternance de phases hypoglycémiques courtes et de phases hypoglycémiques deux fois plus longues.

La présence de lipodystrophies sur les cuisses du malade montre que ce dernier a la fâcheuse habitude de faire toujours ses injections au même endroit. Le tissu sous-cutané est le siège d'atrophie ou d'hypertrophie adipeuse avec réactions scléreuses. L'insuline y est difficilement injectée et tend à s'écouler en dehors par le trou de l'aiguille, resté béant. Ce qui demeure est absorbé de façon très irrégulière selon l'état circulatoire local. Il faut donc apprendre au diabétique à s'injecter en dehors des lipodystrophies, et en variant régulièrement les zones.

- L'anarchie posologique.

L'immense majorité des diabétiques insulino-dépendants s'accomode parfaitement d'un régime rigide et d'une dose d'insuline

fixée, une fois pour toutes, entre deux visites au médecin traitant. Faisons abstraction des cas, déjà étudiés, du sportif, de l'enfant et de l'adolescent : quelle latitude peut-on laisser au malade tout-venant dans son insulinothérapie ?

Il est licite de l'autoriser à baisser la posologie de 4 U.I. au lendemain d'un malaise sans cause apparente, notamment en dehors de toute erreur de régime ou d'horaire. S'il s'agit d'un accident hypoglycémique plus grave, la baisse autorisée est de 8 U.I.

Inversement, on peut admettre des augmentations du même ordre, quand une glycosurie importante apparaît, toujours sans cause apparente.

Mais toute anomalie résistant à ces modifications thérapeutiques doit entraîner une consultation immédiate.

Nombre de malades sont loin de respecter ces limites. Variant sans cesse leur posologie selon des critères personnels, ils oscillent perpétuellement entre le surdosage et la cétose : c'est l'anarchie thérapeutique.

Notons du reste que les pédiatres utilisant le régime libre et l'adaptation insulinique quotidienne n'ont jamais préconisé des variations rapides dans la posologie de l'insuline : augmentations de 2 U.I. par injection, en cas de forte glycosurie ; baisse de 4 à 8 U.I. en cas d'accident hypoglycémique, selon l'importance de celui-ci.

Difficultés rencontrées dans la correction de ces erreurs.

"En matière de diabète, la séparation la plus valable au point de vue évolutif oppose :

- Le diabétique perméable, coopératif, qui maintient son équilibre biologique en face des sollicitations physiques, psychiques, émotives quotidiennes.

- Le diabétique indiscipliné qui échappe à tout contrôle".

(M. LAMOTTE)

Le diabétique perméable et coopérant peut créer une instabilité par son comportement ; il pêche par ignorance ; il a été mal instruit ou pas du tout. Il suffit de dépister la faute et de la lui expliquer pour redresser la situation : ici, diagnostiquer c'est guérir. C'est, pour le diabétologue, le cas le plus satisfaisant, l'occasion de se tailler une réputation à peu de frais.

Le diabétique indiscipliné, par contre, a le don de susciter chez son médecin une mauvaise humeur croissante. Il est toujours désagréable de constater qu'aucun des conseils n'a été suivi, que le malade retombe toujours dans les mêmes ornières, qu'on a perdu son temps. De surcroît, on se trouve devant un revendicateur : prétendant que le maximum n'a pas été fait, laissant entendre qu'un praticien plus averti aurait déjà fait mieux, essayant de transférer ses responsabilités sur le médecin qui n'en veut pas.

De part et d'autre naît une agressivité, qui aboutit inéluctablement à la rupture. Peut-il en être autrement ?

Il n'y a évidemment pas de schéma précis pour de telles situations. Nous ne donnons notre propre attitude qu'à titre indicatif.

Une fois diagnostiquée l'instabilité par indiscipline chronique, le médecin, selon nous, doit s'attacher à deux aspects de la question : tenter d'équilibrer le diabète en redoublant de conseils, d'avertissements, de persuasion ; tenter de maintenir la relation

malade-médecin la meilleure possible. Or, ces deux tâches sont le plus souvent incompatibles. Il faut donc choisir une priorité : ou la relation glucides-insuline, ou la relation malade-médecin.

Nous avons pris l'habitude de donner la priorité à la seconde.

C'est dire que le diabète n'est pas équilibré selon les critères donnés plus haut. Seuls, deux soucis demeurent : éviter les accidents hypoglycémiques qui sont, par leur répétition, l'entrave majeure à la vie sociale et professionnelle ; donner chaque jour une ration d'insuline permettant d'éviter la cétose. La glycosurie n'a plus aucune importance ; le poids peut varier modérément. Le régime prescrit sera donc bien plus riche que ne le voudraient les performances habituelles ; en pratique, on recommandera un régime à 300 g de glucides par jour et on ne cherchera plus à savoir si le sujet commet ou non des excès ; de plus, le malade sera constamment muni de sucre et autorisé à en consommer au moindre malaise. La quantité d'insuline sera fonction du poids, la dose devant augmenter quand le poids diminue et vice versa. Le malade sera invité à ne plus rechercher sa glycosurie, à ne plus faire doser sa glycémie. Seule servitude conseillée : la recherche quotidienne de cétonurie. En résumé, on règle le niveau glycémique vers 3 ou 4 g/l de façon que les variations spontanées de l'apport en glucides ou insuline ne puissent créer d'hypoglycémie ; on règle l'insulinothérapie (c'est-à-dire rentrée du glucose dans les cellules) au niveau qui maintient le poids et l'absence de cétose, sans se soucier de l'hyperglycémie et de la glycosurie permanentes. Enfin, sans passion, le malade sera informé de la situation : ce mode d'équilibre ne représente pas l'idéal ; les complications dégénératives et les infections urinaires risquent d'apparaître, plus précoces et plus graves ; cependant, cet état est le seul possible compte-tenu des servitudes refusées.

Le diabétologue s'efface donc devant le psychothérapeute. Le malade sera revu régulièrement, et on le laissera parler. Il est bien rare qu'à un moment quelconque il ne donne pas, plus ou moins consciemment, les motivations profondes de son attitude. Rappelons les plus fréquentes :

- Utilisation de la maladie à des fins revendicatives, comme dans la sinistrose : obtention d'un arrêt de travail prolongé ou d'une pension.

-Utilisation de la maladie pour créer des rapports différents avec son entourage.

- Rébellinn contre un sentiment d'infériorité, de frustration.

Les réactions de l'entourage seront analysées. Un entourage indifférent ou au contraire surprotecteur, "castrateur", explique souvent bien des comportements. C'est pourquoi le médecin doit apparaître différent : ce peut être le seul refuge de compréhension.

Malheureusement, ici, diagnostiquer n'est pas guérir. Certains malades ont une déficience intellectuelle ou une instabilité caractérielle qui ne laisse prévoir aucune amélioration possible : les débiles, les "petits mentaux", les grands éthyliques. Chez les autres, le fond du problème est hors du domaine médical. Certaines situations sociales, certains conflits familiaux ne se résolvent pas à coups de pilules ou de sages conseils. Cependant, chez les malades où les facteurs réactionnels prennent le pas, on peut espérer un amendement si leurs conditions d'existence s'améliorent. Encore faut-il que la relation malade-médecin ait été maintenue de façon satisfaisante.

Et tout ceci vérifie l'axiome de MARBLE :
"Il y a plus de diabétiques instables que de diabètes instables".

4. INSTABILITES LIEES AU MEDECIN.

L'examen du malade doit se doubler d'un examen de conscience.

a. Le régime prescrit n'est-il pas ou trop riche ou trop pauvre pour les performances habituelles ? N'est-il pas trop rigide pour un sujet aux dépenses musculaires variables d'un jour à l'autre ?

b. L'insulinothérapie est-elle bien adaptée aux horaires des repas, à la répartition des glucides au cours des repas ?

c. N'est-on pas soi-même responsable d'une anarchie thérapeutique en modifiant trop fréquemment les doses ou les types d'insuline ? Ou encore, en ordonnant des interruptions injustifiées de l'insulinothérapie sous quelque prétexte d'examen ? Il y a bien aussi plus de médecins instables que de diabètes instables.

d. N'aurait-on pas consacré un temps suffisant à l'éducation du malade ? Question capitale. Le médecin, dit PIRART "doit enseigner les mille et une petites "ficelles" du métier, sans lesquelles un diabétique ne saura jamais se soigner, pas plus qu'un chauffeur ne saura conduire, ou qu'une ménagère ne saura faire de la bonne cuisine."

Une partie de ce travail peut, du reste, être assumée par les mémentos que diffusent les Associations de Diabétiques.

e. Enfin l'instabilité n'est-elle pas le résultat d'un surdosage en insuline ? C'est ce que l'on appelle l'effet SOMOGYI. De nombreux rapports ont récemment attiré l'attention sur le phénomène que voici :

Chez un diabétique jusque là équilibré, une augmentation progressive des doses d'insuline-retard entraîne une augmentation de la glycosurie de 24 heures. Les recherches pluri-quotidiennes montrent que cette glycosurie est essentiellement matinale, au réveil, en fin d'action de l'insuline-retard. La glycémie dosée à 08 heures est élevée.

- Si on ramène la dose d'insuline-retard au taux antérieur, le diabète revient aux conditions d'équilibre.

- Si au contraire, sur la foi de la glycosurie et de la glycémie de 08 heures, on augmente encore l'insuline-retard, une véritable instabilité apparaît. Le malade présente à la fois des malaises hypoglycémiques, une glycosurie de 24 heures élevée et même, parfois, des traces de cétonurie.

Que s'est-il passé ?

L'augmentation des doses d'insuline-retard a créé dans la nuit, une phase d'hypoglycémie : discordance entre la période de pleine action insulinique et l'état de jeûne. Cette hypoglycémie survenant pendant le sommeil est restée ignorée du malade.

Puis, deux facteurs ont fait pencher la balance en sens inverse : d'une part, l'épuisement de l'action insulinique vers le matin ; d'autre part, la mise en tension de tous les systèmes hyperglycémiants de l'organisme. Toutes les sécrétions hormonales stimulant la glycogénolyse et la néoglycogénèse (adrénaline, glucagon, somathormone, cortisol) sont réglées en feed-back par le taux de glycémie ; elles augmentent donc. Le débit glucosé du foie s'accroit et une vague d'hyperglycémie apparaît.

C'est cette seconde discordance, entre la vague d'hyperglycémie post-stimulative et le jeûne insulinique, qui s'extériorise

par la glycosurie du réveil et la glycémie de 08 heures. On voit que, si dans l'analyse de la situation, on se contente des examens habituels - glycosurie de 24 heures et glycémie au réveil - on s'engage automatiquement dans la "course à l'insuline" et l'aggravation du phénomène.

L'effet SOMOGYI est surtout le fait des insulines à effet nocturne. Mais il peut aussi se voir avec les injections pluri-quotidiennes d'I.O. ou les mélanges d'I.O. et d'insuline-retard : les hypoglycémies diurnes sont alors trop faibles pour être perçues par le malade, sauf, parfois, comme des accès de lassitude inexpliquée.

J. MIROUZE s'est attaché à l'étude du phénomène par enregistrement en continu de la glycémie sur auto-analyseur Technicon, pendant 24 heures. Il observe que :

- Pendant la journée, les ondes hyperglycémiques sont essentiellement liées à l'ingestion d'aliments, mais elles sont majorées si une hypoglycémie latente précède l'alimentation.

- Pendant la nuit (entre 01 et 04 heures), les ondes hyperglycémiques sont liées à la fin d'action de l'insuline, mais elles sont aussi majorées, si une dépression hypoglycémique les a précédées.

Deux conclusions s'imposent :

1. Sur le plan diagnostique.

Devant un diabète instable, on ne peut se contenter des examens de routine, glycosurie de 24 heures et glycémie du réveil.

Le premier ne donne que le total des phases hyperglycémiques qui sont apparues dans le nycthémère, mais n'indique pas si elles ont été coupées par des dépressions hypoglycémiques. Le second,

à l'inverse, n'explore qu'un point dans le temps : c'est le type même de l'examen qu'on pourrait supprimer, sans grand dommage, dans la surveillance du diabétique.

Que faire ?

L'enregistrement glycémique continu est réservé aux équipes de recherche. Le cycle glycémique ne peut être fait qu'en milieu hospitalier, si l'on veut des échantillons nocturnes : sa trop fréquente répétition indispose le malade. Notre préférence va donc à :

L'examen fractionné des urines pendant le nycthémère, avec la technique suivante :

Réveil à 07 heures ; le malade vide sa vessie : ce sont les urines de la nuit. Il urine une seconde fois, à 08 heures, avant le petit déjeûner : ce sont les urines de la fin d'action de l'insuline. Puis examens à 12 h et 14 h, à 18 h et 20 h. Le malade se réveille à 1 h, vide sa vessie, urine de nouveau à 02 heures et se recouche. Le matin, examens de 07 à 08 heures. La présence d'échantillons aglycosuriques suivis d'échantillons très fortement glycosuriques indique une insulinothérapie inadaptée.

2. Sur le plan thérapeutique :

Devant un diabète instable, mieux vaut d'abord baisser l'insuline.

L'objectif premier est de supprimer l'hypoglycémie qui retentit fâcheusement, non seulement sur la vie socio-professionnelle du sujet, mais aussi sur son diabète.

Ce n'est qu'ensuite, qu'on cherchera à adapter le type et les doses d'insuline, le nombre et l'horaire des injections.

5. LES INSTABILITES LIEES A UNE AFFECTION CONCOMITANTE ou diabètes instables symptomatiques.

LES INFECTIONS AIGUES OU SUBAIGUES

sont toujours citées. Il faut évidemment rechercher une infection latente, urinaire, sinusienne ou dentaire, une tuberculose pulmonaire. Toutefois, ces agressions entraînent rarement une instabilité vraie : c'est plutôt une augmentation des besoins en ration énergétique et en insuline, pour faire face à des performances accrues : lutte contre l'infection, cicatrisation. Il en est de même pour les traumatismes et les interventions.

TOUTE PERTURBATION DANS L'ASSIMILATION DE LA RATION ALIMENTAIRE

est, par contre, un facteur d'instabilité certain.

Un exemple démonstratif est celui du gastrectomisé.

Sa ration alimentaire passe immédiatement et en entier dans le jéjunum, créant une flèche d'hyperglycémie précoce, haute et brève, suivie d'un long intervalle interprandial de jeûne. Ceci, chez le sujet non-diabétique, est déjà mal supporté quand une insulino-sécrétion post-stimulative vient donner un malaise hypoglycémique, au début de la phase inter-prandiale. Chez le diabétique, tout dépend de la dose d'insuline injectée : faible, elle ne peut enrayer l'assaut hyperglycémique ; forte, elle entraîne une hypoglycémie pendant toute la phase interprandiale. Plus que jamais, il importe ici de fractionner l'apport glucidique alimentaire en 6 ou 7 petits repas, étalés dans la journée.

Parmi les autres troubles digestifs susceptibles d'intervenir

directement ou indirectement, citons la grande insuffisance pancréatique, pancréatectomie totale, pancréatite calcifiante (JUSTIN BESANCON), les stéatorrhées, les colopathies sévères, etc...

LA DEFAILLANCE D'UN ELEMENT DES SYSTEMES HYPERGLYCEMIANTS.

crèe l'instabilité en rendant le malade très insulino-sensible. Chez le diabétique ordinaire, les inévitables discordances entre action insulinique et état interprandial, sont corrigées aussitôt par la mise en tension de tous les systèmes hyperglycémiants. C'est cette réaction exagérée qui est à l'origine de l'effet SOMOGYI. Mais, quand manque un élément pour mettre en route glycogénolyse ou néoglycogenèse, l'hypoglycémie persiste, s'accroît ou se prolonge.

Les affections graves du foie sont au premier plan de ce chapitre. Le foie est en effet le réservoir du glycogène mobilisable : il est le siège de la néoglycogénèse. La régulation glycémique exige donc un foie présent autant qu'un pancréas présent. Il est habituel de voir s'installer une instabilité :

dans les cirrhoses alcooliques,
dans les cirrhoses hémochromatosiques.
Les affections endocriniennes sont plus rares.

L'association diabète-maladie d'Addison est parfois observée (JUSTIN-BESANÇON)

LE ROLE DU SYSTEME NERVEUX, DU PSYCHISME, DES FACTEURS NEURO-ENDOCRINIENS

est indéniable mais plus obscur.

- On connaît plusieurs exemples (HINKLE, MARBLE, KISSEL) de diabétiques ayant vu s'installer une instabilité lors d'une situation agressive sévère sur le plan psychologique.

Pour admettre une telle étiologie, plusieurs critères doivent, à notre sens, être réunis : exceptionnelle gravité du psycho-traumatisme ; intervalle entre le choc et l'apparition de l'instabilité inférieur à un mois ; absence de phases antérieures d'instabilité.

Ainsi définis, ces faits sont certainement peu fréquents. Mais on ne peut pas nier les relations entre diabète et facteurs psychiques.

On sait que le diabète, notamment le diabète juvénile, peut s'installer à la suite d'un choc psycho-affectif, "diabète émotionnel" répondant aux mêmes critères précis : absence de "prédiabète" antérieur, psycho-traumatisme sévère, apparition du diabète moins d'un mois après. Sur 1200 malades, BRUNI retrouve 12 cas de ce genre.

On sait que les situations agressives sévères contribuent souvent à augmenter les besoins en insuline d'un diabétique. Les décharges d'adrénaline sont certainement un relais important. L'adrénaline, d'une part, provoque des flèches d'hyperglycémie, d'autre part, augmente notabl ment le métabolisme basal, c'est-à-dire les besoins énergétiques.

L'instabilité des diabètes avec hyperthyroïdie (CANIVET) relève sans doute d'un mécanisme similaire. La

thyroxine, élevant le métabolisme basal, ne fait qu'exagérer les besoins énergétiques, et l'instabilité doit être reliée essentiellement à l'instabilité de l'humeur et de l'activité des basedowiennes. La guérison de l'hyperthyroïdie, par radio-iode ou chirurgie, contribue à stabiliser le diabète.

- C'est sous la même rubrique que nous rangeons les instabilités apparaissant au décours des épisodes de la vie génitale chez la femme : facteurs neuro-endocriniens :

Instabilité rythmée par les règles (PLAUCHU)
Instabilité survenant à la ménopause.

LA GROSSESSE

enfin est un état complexe ou s'intriquent l'augmentation des besoins énergétiques et, par conséquent, de la ration d'insuline, l'augmentation de nombreuses sécrétions hormonales hyperglycémiantes (Cortisol notamment), l'apparition d'un pancréas foetal insulinosecrétant dès le 6e mois, et un état neuro-endocrinien.

6. DIABETE INSTABLE ESSENTIEL

Un diabétique instable est hospitalisé. Sous régime pesé et strictement surveillé, sous insulinothérapie conduite selon les règles de l'art, il reste instable. Ni l'interrogatoire, ni l'analyse fractionnée des urines, ni les examens divers ne permettent de retrouver une cause à cet état. Ce diabète instable, que le diabétologue n'arrive pas à équilibrer dans les conditions idéales, est nommé essentiel.

Trois questions se posent :

- Ce diabète présente-t-il des caractères cliniques ou biologiques particuliers ?

- Quelles sont les hypothèses avancées pour l'expliquer ,

- Comment doit-on le traiter ?

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.

1. Epidémiologie

Le diabète instable essentiel s'observe à tout âge, mais spécialement chez l'adulte avant 40 ans (70% des cas pour PLAUCHU). Hommes et femmes semblent touchés à égalité. Le diabète peut être instable dès son apparition, mais le plus souvent le sujet est diabétique depuis plusieurs années quand apparaît l'instabilité (GOODMAN). Classiquement, il s'agit de diabètes maigres ; en fait, le malade peut être aux environs du poids ou au-dessus ; le seul caractère constant est que le diabète est insulino-dépendant.

C'est une affection rare : I,3% (CHIMENES) ; I,4% (PLAUCHU) 2,8% (KISSEL) des cas.

Chez l'enfant le diabète instable essentiel est rare (ROYER; ALAGILLE). Même le syndrome de MAURIAC (nanisme avec un gros foie stéatosique chez un jeune diabétique recevant un apport calorique et insulinique insuffisant) ne donne pas selon LESTRADET, d'instabilité particulière.

On devra donc rechercher attentivement une cause : indiscipline chez les adolescents en phase pubertaire, infection focale, lipodystrophie insulinique, fibrose kystique du pancréas avec troubles digestifs (ROSSI). On adaptera l'apport calorique et insulinique aux efforts physiques variables.

2. Caractères du diabète.

Cliniquement, il ne diffère pas des autres diabètes instables, il se traduit par l'apparition soudaine d'accidents hypoglycémiques mineurs ou sévères et de signes évoquant la précoma, anorexie, vomissements, odeur acétonique de l'haleine. Les phases hypoglycémiques et cétosiques se succèdent à intervalles brefs, parfois dans la même journée, désorganisant totalement l'existence du malade.

L'examen fractionné des urines montre bien l'alternance de phases hyper et hypoglycémiques : certains échantillons sont aglycosuriques, d'autres contiennent des concentrations massives de sucre.

Les corps cétoniques apparaissent ça et là, tantôt dans les échantillons aglycosuriques, tantôt dans les échantillons très fortement glycosuriques : ils traduisent le jeûne cellulaire.

Le cycle glycémique et, mieux encore, l'enregistrement continu de la glycémie montrent les oscillations amples et brutales de la glycémie. On peut rapporter ces oscillations, soit à l'horaire des repas, soit à l'action de l'insuline, mais, d'un jour à l'autre, les variations apparaissent très différentes alors que ni le régime, ni l'insuline, n'ont été modifiés. Tout se passe comme si la tolérance aux glucides et la tolérance à l'insuline variaient perpétuellement. Enfin, on observe souvent des vagues hyperglycémiques nocturnes spontanées, qu'on ne peut pas toujours rapporter à un effet SOMOGYI.

3. Caractères évolutifs.

L'évolution est instable, elle aussi.

- L'instabilité peut durer un temps variable, et disparaitre subitement.

- Elle peut réapparaître et survenir par périodes de longueur variable, à intervalles irréguliers.

Rien, finalement, ne permet de prévoir comment les choses vont tourner.

- Le pronostic à court terme est dominé par le risque de coma acidocétosique et surtout par les risques cérébraux de l'hypoglycémie.

- Sur le pronostic à long terme, il n'existe pas d'études comparatives avec les diabétiques stables sur de grandes séries.

1. Caractère du malade.

Il est instable, lui aussi.

La composante psychique particulière de ces malades a été notée par plusieurs auteurs, spécialement MARBLE, HINKLE et KISSEL.

KISSEL teste 24 diabétiques instables et 15 diabétiques stables, par trois méthodes : l'entretien psychologique, l'inventaire multiphasique de personnalité du Minnesota, le test de RORSCHACH. Il trouve que dans le premier groupe de malades :

- la fréquence des perturbations psychologiques est plus grande,
- la charge d'anxiété est plus importante,
- le sujet est souvent un immature affectif, à "Moi" plus faible, avec une mauvaise relation parentale dans l'enfance (mère hyperprotectrice, père trop sévère) ayant gêné l'évolution vers l'indépendance adulte.

Il est bien difficile, en vérité de séparer les perturbations psychologiques pré-existantes de celles qui sont nées de l'instabilité du diabète. Il est difficile de séparer les tendances

anxieuses constitutionnelles de l'anxiété créée par une maladie à évolution imprévisible. Si le sujet paraît soucieux, inquiet, sous tension, écrasé de problèmes, n'a-t-il pas de réelles raisons de l'être ?

Les accidents hypoglycémiques fréquents et inopinés entravent toute activité. Les hospitalisations répétées et souvent longues bouleversent la vie sociale et familiale. La perplexité des médecins est vivement ressentie par le sujet.

De plus, l'état de précoma acidocétosique n'a jamais été un moment d'efficience intellectuelle particulièrement intense. L'état d'hypoglycémie pas davantage : la confusion mentale ou les troubles caractériels font partie intégrante de sa symptomatologie. Or, le diabétique instable passe d'un état à l'autre parfois en quelques heures. Enfin, on sait que, si les hypoglycémies se répètent pendant des mois ou des années, on peut voir apparaître une détérioration mentale progressive, ne régressant que lentement et incomplètement lorsque la cause de l'hypoglycémie est supprimée.

En conclusion, si l'instabilité comporte une part psychosomatique dans sa genèse, il est bien délicat de l'apprécier. Il est certain, en tous cas que, dès l'instabilité installée, l'anxiété trouve une nourriture permanente dans les caractères mêmes de la maladie.

PATHOGENIE : HYPOTHESES DE TRAVAIL.

- Un seul fait est certain : pour que diabète instable il y ait, il faut que le diabète soit insulino-dépendant.

- MARBLE pense donc que l'instabilité est simplement dûe à l'apparition de discordances entre la période d'action insulinique, toujours la même, face à des besoins variables. On objecte à cela

qu'il s'agit d'une condition nécessaire, mais non suffisante, car l'immense majorité des diabétiques insulino-dépendants ne sont pas instables.

- SOMOGYI estime que la condition complémentaire est, la plupart du temps, une insulinothérapie excessive, créant l'effet qu'il a décrit. Ce mécanisme ne rend pas compte cependant de la variabilité de la tolérance aux apports hydrocarbonés, de la variabilité de la sensibilité à l'insuline, ni des vagues d'hyperglycémie spontanée que décèle l'enregistrement glycémique continu.

- MIROUZE s'est attaché à l'étude des systèmes hormonaux hyperglycémiants. L'activité médullo-surrénale est jaugée par le débit d'acide vanylmandélique urinaire ; l'activité cortico-surrénale par le dosage du cortisol plasmatique ; l'activité A.C.T.H. - sécrétrice de l'hypophyse par le test à la métopirone. Les prélèvements sont couplés avec une étude de la glycémie par enregistrement continu. Il est possible que la labilité glycémique tienne en partie à la fluctuation de ces divers systèmes.

Médullosurrénale et hypophyse ne sont que des maillons d'une régulation neuro-endocrinienne complexe. L'influence du système nerveux végétatif et de la corticalité cérébrale se transmet à travers elles. On rejoint ici la discussion sur les facteurs psychiques, les théories psychosomatiques.

- Bien d'autres éléments doivent être discutés :

- Persistance d'un pancréas encore fonctionnel, mais de façon anarchique : les dosages d'insulinémie s'inscrivent contre cette théorie.

- Rôle des anticorps anti-insuline ; mais on sait que le diabète peut être instable d'emblée.

- Résorption irrégulière de l'insuline injectée par un tissu sous-cutané différent du tissu normal : mais PALUMBO, étudiant la résorption de l'insuline marquée, n'a trouvé que peu de corrélations entre le retard de résorption et le degré d'instabilité.

- Fluctuation de la perméabilité membranaire au glucose ; ici les moyens d'étude sont embryonnaires.

-"Quot capita, tot sensus". Heureusement l'opinion que chacun peut avoir en matière de pathogénie ne change en rien la conduite à tenir.

TRAITEMENT.

Il est indispensable d'hospitaliser ces malades une fois, ne serait-ce que pour assurer le diagnostic de diabète instable essentiel. Mais, par la suite, il faut refuser toute nouvelle mise en observation. Deux raisons principales à cela :

- Entrave à la vie sociale et retentissement psychologique,

- Efficacité illusoire de la stabilisation avec un genre de vie et un régime différents de deux que le malade aura dès la sortie de l'hôpital.

Pendant l'hospitalisation, la tâche essentielle, pour ne pas dire unique, du thérapeute est l'éducation du malade :

- Apprendre à faire chaque jour 4 ou 6 examens d'urines. On emploiera de préférence les méthodes semi-quantitatives spécifiques, Clinitest et Acétest.

- Apprendre à tenir un cahier de ces examens.
Nous avons adopté la méthode de PIRART, simple et claire.

Le cahier de PIRART a sa page de gauche consacrée au "jour" c'est-à-dire : dose d'insuline du matin ; examens d'urines faits dans le courant de la matinée, à midi, dans l'après-midi ; malaises avant leur heure de survenue. La page de droite est consacrée à la "nuit" : dose d'insuline le soir ; examens d'urines le soir au coucher et le lendemain matin au réveil ; malaises avec leur heure de survenue.

Les résultats des examens urinaires sont consignés en bariolant les cases du cahier avec des crayons de couleur bleu, vert, brun, orange pour le sucre, et en y traçant un cercle violet vide, demi-plein, ou plein, selon les réactions de l'Acétest.

La lecture des colonnes horizontales permet de repérer les moments électifs d'hypo ou d'hyperglycémie au cours du nycthémère. La lecture des colonnes verticales permet de repérer les variations à période plus longue (cycle menstruel) ou l'influence de facteurs accidentels (effort physique, émotions).

Rien ne peut être fait sans cette astreinte.

Quel que soit le mode de vie du malade, rien ne doit l'empêcher de tenir son cahier au jour le jour. Les recueils d'urines peuvent être faits, à heures plus ou moins fixes, dans de petits flacons de plastique bien étanches et marqués A, B, C, D. L'analyse proprement dite se fait à la fin de la journée.

Le cahier sera présenté au médecin à chaque visite. Après discussion, des conclusions communes doivent se dégager.

Le régime sera, comme d'habitude, choisi en fonction des performances habituelles. Généralement, ces sujets plutôt maigres tolèrent un apport de 250 à 300 g d'hydrates de carbone par jour.

Le point capital et indispensable est la répartition en

six repas :

Petit déjeûner, collation de 10 heures, déjeûner, collation de I6 heures, dîner, collation du soir au coucher.

Le réajustement des quantités consommées à chaque repas fait partie des conclusions communes que malade et médecin tirent de l'analyse du cahier à chaque consultation.

L'insulinothérapie obéit aussi à des règles bien précises :

- Toutes les insulines à effet très prolongé, type I.P.Z., doivent être écartées, du fait de leur manque absolu de souplesse.

- Les insulines à effet très court ne sont pas meilleures. Elles sont d'emploi malaisé : pour couvrir le nycthémère, 4 injections d'I.O. seraient nécessaires. Elles sont dangereuses : plusieurs flèches insulinémiques dans le nycthémère exposent, au maximum, à l'effet SOMOGYI.

On doit donc employer les insulines à effet intermédiaire. Avec la majorité des auteurs, nous recommandons l'usage de la N.P.H. en 2 injections à 12 heures d'intervalle, la dose du soir étant toujours moins importante que celle du matin.

- La posologie sera fixée en tenant compte du principe fondamental :

L'essentiel est d'éviter les accidents hypoglycémiques.

- Le réajustement des doses d'insuline fait partie des conclusions communes que doivent tirer malade et médecin, au cours de leurs échanges de vue sur les données du cahier. Au bout d'un certain temps d'éducation, le malade sera autorisé à modifier lui-même

les doses :

- en cas de malaises importants ou répétés,
- en cas de glycosurie forte et permanente, et à condition de respecter les règles suivantes :
. ne changer qu'après répétition des anomalies pendant trois ou quatre jours,
. essayer d'abord une nouvelle répartition des glucides,
. ne changer que par 4 U.I. à la fois.

- Il est possible, une fois le malade très éduqué, d'enrichir la souplesse du clavier, en adjoignant une faible dose d'I.O. à chaque injection de NPH.

L'I.O. agit pendant le temps de latence de la NPH, qui est de 2 heures environ. L'I.O. gouverne donc :

- la première colonne de la page "jour" du cahier,
- la première colonne de la page "nuit".

La NPH gouverne essentiellement les autres colonnes. Doté de 4 variables dans son insulinothérapie, le malade apprendra alors à :

- ne modifier qu'une variable à la fois,
- ne modifier toujours que par 4 U.I.,
- attendre 3 ou 4 jours pour observer le résultat.

Cette éducation progressive est le meilleur garant de la réussite.

Il y a peu de choses à attendre de diverses "astuces" thérapeutiques qui ont été proposées :

- Remplacement de l'insuline de boeuf par une insuline de porc, type Rapitard : la souplesse est infiniment moins grande avec ce mélange tout fait d'insuline cristallisée et d'I.O qu'avec les quatre variables susdites.

- Adjonction de sulfamides hypoglycémiants : ils sont inefficaces dans ces diabètes pancréatoprives.

- Adjonction de biguanides : ils exposent à une intolérance digestive qui peut être catastrophique chez de tels malades.

- Adjonction de prednisone pour augmenter la néoglucogenèse : elle ne change rien à l'instabilité.

Par contre, le terrain neuropsychique bénéficiera toujours de l'administration de divers sédatifs, tranquillisants, anxiolytiques. AZERAD a montré que, sous cure de sommeil, l'instabilité disparaît ; malheureusement le résultat ne persiste pas après réveil, DEBRAY et VINIAKER suggèrent l'essai des méthodes de relaxation, type "Training autogène". En réalité, la psychothérapie requiert rarement l'aide d'un spécialiste : elle est l'apanage du médecin traitant ; elle est le dialogue devant le cahier.

CONCLUSIONS

Nous avons, dans ce travail, rappelé et tenté de préciser les principales notions d'équilibration du Diabétique en pratique médicale courante.

La diététique reste le fondement essentiel du traitement.

Actuellement, il nous apparaît nécessaire que :

- chez le diabétique obèse non insulino-dépendant l'institution d'un régime restrictif (globalement et en hydrates de carbone) soit le premier geste thérapeutique qui s'impose.

- chez le diabétique insulinodépendant le régime doive être considéré comme "un tout " et pas seulement comme une réglementation des glucides.

Dans tous les cas l'éducation du malade est essetielle, elle nécessite obstination, persuasion et autorité.

De plus le régime doit perturber le moins possible la glycorégulation et tenir compte des conseils habituellement donnés en ce qui concerne l'apport lipidique chez les vasculaires.

L'insulinothérapie :

Son but est de compenser la carence hormonale du malade.

Nous en avons vu les différentes formes pharmacologiques, la technique et l'horaire des injections, la conduite du traitement et les différents incidents ou accidents que l'on peut observer.

La conception actuelle du mode d'action de l'insuline est en pleine évolution. Elle semble agir directement sur les trois métabolismes et sur les potentiels de membrane.

Les hypoglycémiants de synthèse :

Il y a maintenant plus de quinze ans qu'ils sont utilisés dans le traitement du diabète sucré.

Les sulfamides hypoglycémiants :

Le médecin en possède à l'heure actuelle toute une gamme. Nous les avons énumérés en évoquant ce qui les distingue et les rapproche.

Les travaux actuels portent sur leur mécanisme d'action et c'est poser le problème de la sécrétion de l'insuline dans le diabète de la maturité. Elle a donné lieu à des interprétations divergentes.

Les formes circulantes de l'insuline sont encore discutées et parfois mal précisées et pour expliquer l'existence du diabète malgré des taux normaux ou élevés d'insuline, de multiples explications ont été proposées, dont aucune n'entraîne la conviction.

De même pour les biguanides, les idées sur leur mode d'action ne sont pas absolument claires.

En pratique et de façon schématique tout se passe comme si :

- Les sulfamides hypoglycémiants normalisaient la sécrétion d'insuline lorsque les cellules sont encore actives ;

- Les biguanides normalisaient les constantes biologiques lorsque le pancréas fonctionne, ceci sans agir directement sur l'insulino-sécrétion.

Les deux actions peuvent être utilisées de façon isolée ou associée en sachant que les biguanides favorisent l'amaigrissement, quel que soit le mécanisme envisagé.

Enfin, nous avons essayé de souligner combien l'état du diabétique peut être instable, quelles sont les causes de cette instabilité, et les modalités du traitement dans ce cas.

Telles sont à notre avis les principales notions d'équilibration du diabétique en pratique médicale courante. Mais les critères d'équilibration actuellement admis sont peut-être insuffisants. Si par exemple le contrôle humoral du diabète joue certainement un rôle important dans la pathogénie de l'angiopathie, de nombreux autres facteurs semblent intervenir notamment : hormonaux, métaboliques et génétiques.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : M. PERRAULT

Vu :
Le Doyen :

Signé : J. LOYGUE

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBEAUX-FERNET M.
Dépistage du diabète.
Année endocrinologique, 1961. An. 13, 117.

2. BAQUET R.
Les états frontières du diabète.
Maroc médical, décembre 1971.

3. BUNNAG S., WARNER N.E., BUNNAG S.
Effect of tolbutamide on post-natal neogenesis of the islets of Langerhans in mouse.
Diabetes, 1966, 15, 597-603.

4. CAQUET R.
Les troubles de la glycorégulation des pancréatites chroniques.
Thèse, Paris, 1971.

5. CONN J.W., FAJANS S.S.
The prediabetic state. A conception of dynamic resistance to a genetic diabetogenic influence.
Amer. J. Med., 1961, 31, 839-50.

6. CONN J.W., FAJANS S.S.
An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone.
Diabetes, 1972, nº 4, 296.

7. DE GENNES J.L.
Maladies des glandes endocrines.
Paris, Editions Médicales Flammarion, 1958.

8. DEROT M.
Diabètes et maladies de la nutrition.
Editions médicales Flammarion, Paris, 1962.

9. DEROT M., RATHERY M., NATHAN C.
Valeur thérapeutique des sulfamides hypoglycémiants.
Rapport du 5e congrès de la Féd. Intern. Diab. Stockholm, 1967.

10. DEROT M., SOULIER J.
Les formes fondamentales du diabète sucré.
Gaz. Méd. de France, 1971, 1, nº 3, 611.

11. DEUIL R.
Importance numérique. Dépistage, prophylaxie du diabète sucré.
Entretiens de Bichat, 1955, 179-186.

12. DOUSSET A.
Tests de tolérance au glucose.
Gaz. Méd. de France, 1970, 72, nº 7, 532.

Exploration fonctionnelle dynamique du pancréas endocrine.
Gaz. Méd. de France, 1961, 68, 1295-1308.

13. DOUSSET A. et KALLAL Z.
The prediabetic states;Attempted bio-clinical classification.
Mars, 1962, 76, 251-5. Cah. R.M.F.

14. FORSHAM P.H., GRODSKY G.M., KARAM J.H., PAVLATOS F. Ch.
Recent changes in the concept of diabetes.
Rev. Invest. Clin., 1963, 15, 345-357.

15. GONNARD P.
Acquisitions récentes sur le mécanisme d'action de l'insuline.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1958, 3, 381-386.

16. GORDON E.S.
Relationship between obesity and diabetes mellitus.
Metabolism, 1962, 11, 8, 819-832.

17. GRODSKY G.M., FORSHAM P.H.
An immunochemical assay of total extractable insulin in man.
J. Clin. Invest., 1960, 39, 7, 1070-1079.

18. GRODSKY G.M., KARAM J.H., PAVLATOS F. Ch., FORSHAM P.H.
Evidence for the presence of the insulin in blood serum a glucose loading in obese and diabetic.
Metabolism, 1963, 12, 4, 278-286.

19. GRODSKY G.M., KARAM J.H., PAVLATOS R.C., FORSHAM P.H. ...
Reduction by phenformin of excessive insulin levels after glucose loading in obese and diabetic subjects.
Metab. clin. Exp., 1963, XII, 278-286.

20. GUNDERSEN K., ANTONIADES H.
Biological activity of blood insulin complexes examined by rat diaphragm tissue assay.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1970, 104, 411.

21. LACY P.E., HARTROFT W.S.
Electron microscopy of the islets of Langherans
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1969, 82, 287-301.

22. LESTRADET H.
Le métabolisme énergétique et sa régulation : physiologie et pathologie.
Méd. Infant., 1964, 71, 219-266.

23. LESTRADET H.
Le diabète ou les diabètes sucrés ?
Presse médicale, 1966, 74 (3) 99-103,

24. LESTRADET H., BESSE J., BILLAUD L.
Etude de l'action d'une biguanide (N.N. diméthyl-guanyl guanidine) sur un groupe de 235 enfants diabétiques.
Presse Médicale, 1960, 68, 391-3.

25. LESTRADET H.
Facteurs déclenchants et aggravants du diabète sucré.
Le Progrès médical, 1962, 90, 241-6.

26. LOUBATIERES A.
Les arysulfamides hypoglycémiants et antidiabétiques I.
Etude expérimentale de leur mécanisme d'action.
Presse médicale, 1959, 66, 1175-1232.

27. LOWY C., BLANSHARD C., PHEAR D.
Antagonism of insulin by albumin.
Lancet, 1971, 1, 802-804.

28. MEYER F., IPACHI M., CLAUSER H.
Mécanisme d'action des biguanides hypoglycémiants.
Journ. Ann. Diab. Hôtel-Dieu, 1967 : Paris, Editions médicales Flammarion, 1967, 341-347.

29. MIROUZE J., SCHMOUKER Y.
Etat paradiabétique et prédiabétique vrai.
Vie méd., 1963, 44, 9-15.

30. MIRSKY I.A.
The metabolism of insulin.
Diabetes, 1964, 13, 225-229.

31. PARK C.R., REINWEIN D., HENDERSON M.J., CADENAS E., MORGAN H.E.
The action of insulin on the transport of glucose through the cell membrane.
Amer. J. Med., 1959, 26 (5) 674-84.

32? PAVEL I.
La prophylaxie du diabète.
Presse Méd., 1962, 70, 759-762.

33. PIGNARD P.
Dosage spectrophotométrique du N.N.-diméthylbiguanide dans le sang et dans l'urine.
Ann. Biol. clin., 1962, 20, 325-333.

34. PIGNARD P.

Les hypoglycémiants de synthèse.
Gazette Médicale de France, 1961, 68, 661-673.

35. POWELL T., HOWELLE L.

Diabetes Mellitus treated with chlorpropamide and tolbutamide. A four-year clinical study.
Diabetes, 1966, 15, 269-275.

36. RANDLE P.J., SMITH J.H.

Regulation of glucose uptake by muscle.
Biochem. J., 1958, 70, 490-500 et 501-508.

37. RATHERY M. et ROSSELIN G.

Nouvelles médications hypoglycémiantes, hypocholestérolémiantes et diurétiques.
Gaz. Méd. France, 1960, 67, 2603-25.

38. SADOW H.S.

Mechanistic basis for the selection of hypoglycemic therapies.
Appl. Therap., 1962, 4, 369-377.

39. SADOW H.S.

A fundamental approach to hypoglycemic therapy.
Metabolism, 1963, 12, 4, 333-345.

40. SAMAAN N., FRASER R.

"Typical" and "atypical" serum insulin-like activity in interated diabetes mellitus.
Lancet, 1963, 2, 311-314.

41. SAMAAN N., FRASER R., DEMPSTER W.J.

The "typical" and "atypical" forms of serum insulin.
Diabetes, 1963, 12, 339-348.

42. SCHRADE W., BOEHLE E., BIEGUE B.
Gas chromatographic studies on the serum fatty acids in the man. Part. I : on the fatty acid composition of serum fats in healthy subjects, arteriosclerosis and diabetics.
Klin. Wschr., 1960, 38, 126 et 1960, 38, 707.

43. SELTZER H.S., SMITH W.L.
Plasma insulin activity after glucose ; an index of insulogenic reserve in normal and diabetic man.
Diabetes, 1959, 8, 417-24.

44. SHAW M.W., SHUEY E.W.
L'activité insulinique dans le sérum humain. Rapport 17e congrès "Protein Foundation".
Vox sang. (Bâle), 1963, 8, 115-117.

45. TOMIZAWA H.H., HALSEY Y.D.
Isolation of a insulin-degrading enzyme from beef liver.
J. Biol. Chem., 1959, 234, 300-310.

46. VALLANCE-OWEN J.
Synalbumin, insulin antagonism.
Diabetes, 1964, 13, 241-246.

47. VALLANCE-OWEN J., DENNES E., CAMPBELL P.N.
Insulin antagonism in plasma of diabetic patients and normal subjects.
Lancet, 1958, 2, 336-8.

48. VALLANCE-OWEN J., HURLOCK B., PLEASE N.W.
Plasma-insulin activity in diabetes mellitus measured by the rat diaphragm technique.
Lancet, 1955, 269 (6890) 583-7.

49. VALANCE-OWEN J., LILLEY M.D.
An insulin antagonist associated with plasma albumin.
Lancet, 1961, 1, 804-6.

50. VALLANCE-OWEN J., LILLEY M.D.
Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetics.
Lancet, 1961, 1, 806-7.

51. VALLANCE-OWEN J., LUKENS E.
Studies on insulin antagonism in plasma.
Endocrinology; 1957, 60, 629-633.

52. WERK E.E. Jr, KNOWLER H.O.
The blood ketone and plasma free fatty acid concentration in diabetic and normal subjects.
Diabetes, 1961, 10, 22-32.

53. WOOD F.C. Jr, LEBOEUF B., CAHILLE G.F.
Metabolic role of glucose. A source of glyceride-glycerol in controlling the release of fatty acids by adipose tissue.
Diabetes, 1960, 9, 261-3.

54. YALOW R.S., BERSON S.A.
Plasma insulin concentrations in non diabetic and early diabetic subjects : determination by a new sensitive immunoassay technic.
Diabetes, 1960, 39, 254-260.

55. YALOW R.S., BERSON S.A.
Immunoassay of plasma insulin concentrations in normal and diabetic mal : insulin secretory response to glucose and other agents.
J. Clin. Invest., 1960, 39, 1041.

56. YALOW R.S., BERSON S.A.
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest., 1960, 39, 1157-75.

57. YALOW R.S., BERSON S.A.
Immunoassay of plasma insulin in man.
Diabetes, 1961, 10, 5, 339-344.

58. YALOW R.S., BLACK H., VILLAZON M., BERSON S.A.
Comparison of plasma insulin levels following administration of tolbutamide and glucose.
Diabetes, 1960, 9, 356-68.

-:-

S E R M E N T

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !